

**MSCAN als Methode zur Bestimmung der Anzahl  
motorischer Einheiten bei Patienten mit  
Amyotropher Lateralsklerose**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Martin Hohmann**

**geboren am 29.07.1991 in Frankenberg/Sa.**

**Gutachter**

1. PD Dr. Julian Großkreutz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. Thomas Weiß, Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der FSU Jena
3. Prof. Dr. Klemens Z'Graggen, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Bern

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 03. März 2020.

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1. Abkürzungsverzeichnis .....   | 5  |
| 2. Zusammenfassung.....  | 6  |
| 3. Einleitung .....  | 8  |
| 3.1. Definition und Klassifikation.....  | 8  |
| 3.2. Epidemiologie und Ätiologie .....   | 10 |
| 3.3. Klinik.....   | 11 |
| 3.4. Diagnostik.....   | 12 |
| 3.5. Das Split-Hand-Syndrom als charakteristisches klinisches ALS-Merkmal...                                     | 12 |
| 3.6. Die Rolle elektrophysiologischer Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik und Verlaufskontrolle der ALS..... | 13 |
| 3.7. Threshold Tracking als methodische Grundlage für MSCAN .....  | 16 |
| 3.8. Die Bestimmung des individuellen Krankheitsverlaufs anhand des D50-Progressionsmodells.....                 | 18 |
| 3.9. Therapie .....  | 20 |
| 3.10. Prognose .....   | 20 |
| 4. Ziele der Arbeit.....   | 22 |
| 5. Methodik .....  | 24 |
| 5.1. Technische Voraussetzungen und Messaufbau .....   | 24 |
| 5.2. Messdurchführung.....   | 25 |
| 5.3. MSCAN-Analyse.....  | 28 |
| 5.4. Probanden .....   | 30 |
| 5.5. Erhobene klinische Parameter .....  | 30 |
| 5.6. Durchführung von Verlaufsmessungen .....  | 31 |
| 5.7. Bildung einer Sub-Kohorte bezüglich des Split-Hand-Syndromes.....   | 32 |
| 5.8. Statistische Auswertung .....   | 33 |
| 6. Ergebnisse .....  | 34 |
| 6.1. Demografische und klinische Parameter .....   | 34 |
| 6.2. Erste Messung (M0) .....  | 35 |
| 6.3. Erste Verlaufsmessung (M1) .....  | 36 |
| 6.4. Zweite Verlaufsmessung (M2) .....   | 37 |
| 6.5. Korrelation der Messwerte mit klinischen Parametern.....  | 38 |
| 6.6. Split-Hand-Syndrom .....  | 40 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 6.7. | Erste Messung (M0) Split-Hand-Syndrom .....                          | 40 |
| 6.8. | Verlaufsmessungen (M1 und M2) Split-Hand-Syndrom .....               | 42 |
| 7.   | Diskussion.....  | 44 |
| 7.1. | Studienlage .....  | 44 |
| 7.2. | Vergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen .....       | 44 |
| 7.3. | Vergleich der Messergebnisse mit klinischen Parametern .....         | 45 |
| 7.4. | MSCAN-Ergebnisse unter Einbeziehung des D50-Progressionsmodells .... | 46 |
| 7.5. | Ergebnisse der Verlaufsmessungen.....                                | 48 |
| 7.6. | Split-Hand-Syndrom .....   | 50 |
| 7.7. | MSCAN heute und morgen .....   | 53 |
| 8.   | Schlussfolgerung.....  | 54 |
| 9.   | Literaturverzeichnis .....   | 55 |
| 10.  | Anhang .....   | 62 |
|      | Danksagung .....   | 77 |
|      | Lebenslauf.....  | 78 |
|      | Ehrenwörtliche Erklärung.....  | 80 |

## 1. Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| Abb.     | Abbildung   |
| ADM      | Musculus abductor digiti minimi                               |
| ALS      | Amyotrophe Lateralsklerose                                    |
| ALSFRS   | Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale         |
| ALSFRS-R | Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised |
| APB      | Musculus abductor pollicis brevis                             |
| CMAP     | Compound Muscle Action Potential in mV                        |
| EMG      | Elektromyographie   |
| ENG      | Elektroneurographie   |
| FDI      | Musculus interosseus dorsales manus I                         |
| M0       | Erste Messung   |
| M1       | Zweite Messung (Erste Verlaufsmessung)                        |
| M2       | Dritte Messung (Zweite Verlaufsmessung)                       |
| MPS      | Multi Point Stimulation                                       |
| MRC      | Medical Research Council                                      |
| MRT      | Magnetresonanztomographie                                     |
| MSCAN    | Muscle Scan   |
| MUNE     | Motor Unit Number Estimation                                  |
| MUNIX    | Motor Unit Number Index                                       |
| MW       | Mittelwert  |
| NfL      | Neurofilament light chain                                     |
| PBP      | Progressive Bulbärparalyse                                    |
| PMA      | Progressive Muskelatrophie                                    |
| pNfH     | Phosphorylated neurofilament heavy chain                      |
| PR       | Progressionsrate des ALSFRS-R                                 |
| rD50     | relativer D50   |
| SD       | Standardabweichung  |
| SIP      | Surface Interference Pattern                                  |
| SMUP     | Surface Motor Unit Potential                                  |
| TA       | Musculus tibialis anterior                                    |

## 2. Zusammenfassung

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung mit Affektion der Motoneurone. Gesteigerte Muskeigenreflexe, Spastik sowie Pyramidenbahnzeichen deuten auf eine Degeneration der oberen Motoneurone hin, abgeschwächte Muskeigenreflexe, atrophe Paresen sowie Faszikulationen hingegen auf eine Beteiligung der unteren Motoneurone. Charakteristisch für die Erkrankung ist der kombinierte Untergang der oberen und unteren Motoneurone, wodurch es zur Überlagerung der entsprechenden Symptomatik kommt.

In der Vergangenheit wurden zahlreiche elektrophysiologische Methoden zur Messung der Anzahl motorischer Einheiten (Motor Unit Number Estimation – MUNE, Motor Unit Number Index - MUNIX) entwickelt, um den Verlust der unteren Motoneurone abzubilden. Mit den genannten Verfahren ist es jedoch nur möglich, Schätz- beziehungsweise Indexwerte für die Anzahl an motorischen Einheiten zu liefern. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, das neue Verfahren Muscle Scan (MSCAN) als Messmethode der Anzahl motorischer Einheiten in der Routinearbeit der neuromuskulären Ambulanz unter realistischen Bedingungen zu etablieren. Darüber hinaus galt es zu testen, inwieweit sich MSCAN zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung der ALS sowie des für diese Krankheit spezifischen Split-Hand-Syndroms eignet. Das Verfahren beruht auf dem Prinzip des Threshold Tracking und nutzt natürliche Schwankungen axonaler Erregbarkeit zur exakten Quantifizierung der Anzahl motorischer Einheiten. Darüber hinaus erlaubt es Aussagen über die Zusammensetzung des Compound Muscle Action Potential, zu Deutsch Summenaktionspotential (CMAP), und liefert weitere Informationen über einzelne Einheiten.

Die Ergebnisse der Messungen wurden mit gleichzeitig erhobenen klinischen Parametern sowie einer Funktionalitätsskala zur Dokumentation des Krankheitsverlaufes (ALSFRS-R, *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised*) verglichen. Dabei spielte insbesondere das D50-Progressionsmodell eine wichtige Rolle, welches anhand des Funktionsverlustes eine Einteilung der Krankheit in Phasen erlaubt.

MSCAN-Messungen wurden bei 39 ALS-Patienten sowie 19 gesunden Kontrollen an zwei Handmuskeln (Musculus abductor pollicis brevis – APB, Musculus abductor

digiti minimi – ADM) sowie einem Beinmuskel (Musculus tibialis anterior – TA) durchgeführt. Am Tag der Messung wurden zudem zahlreiche klinische Parameter erhoben. Verlaufsmessungen wurden nach 5-7 Monaten bei 20 Patienten und nach 10-14 Monaten bei 12 Patienten durchgeführt.

In allen drei Muskeln konnte sowohl für Patienten als auch für gesunde Kontrollen ein starker Zusammenhang zwischen CMAP und der Anzahl motorischer Einheiten gezeigt werden. Die Anzahl motorischer Einheiten sowie das CMAP war bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in allen drei Muskeln signifikant reduziert (CMAP:  $p < 0,001$  in allen drei Muskeln, motorische Einheiten:  $p < 0,001$  in APB und ADM und  $p = 0,001$  in TA). Sowohl CMAP als auch motorische Einheiten nahmen im Verlauf ab, wenngleich hier keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. In Korrelation mit dem D50-Progressionsmodell konnte gezeigt werden, dass in allen drei Muskeln die Anzahl motorischer Einheiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits in Phase I der Erkrankung signifikant geringer war (APB  $p < 0,001$ , ADM  $p = 0,002$ , TA  $p < 0,037$ ). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass das Verhältnis APB/ADM auf Ebene der CMAP-Werte sowie der motorischen Einheiten bei ALS-Patienten signifikant geringer war ( $p = 0,019$  bzw.  $p = 0,009$ ). Dies deutet auf das Vorliegen eines Split-Hand-Syndroms hin. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass beide Verhältnisse im Verlauf weiter abnahmen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass MSCAN als nützliche Methode zur Quantifizierung motorischer Einheiten verwendet werden kann. Ein besonderer Vorteil für die Verwendung dieser Methode besteht darin, dass MSCAN schnell durchführbar ist und von den Patienten und Kontrollen gut toleriert wird. Unter Verwendung von MSCAN kann eine sehr gute Differenzierung zwischen Patienten und gesunden Kontrollen erfolgen. Des Weiteren zeigte die Kombination aus MSCAN-Messwerten und D50-Progressionaparametern dass die Anzahl motorischer Einheiten bei ALS-Patienten bereits in Phase I drastisch sinkt und im Verlauf nicht signifikant weiter abnimmt. Daraus lässt sich ableiten, dass MSCAN zukünftig als potentieller diagnostischer Marker eingesetzt werden kann. Zudem stellt MSCAN eine wertvolle Ergänzung des klinischen Repertoires für die Detektion des Split-Hand-Syndroms dar.

### 3. Einleitung

#### 3.1. Definition und Klassifikation

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zählt zu den progressiv verlaufenden neurodegenerativen Erkrankungen und ist durch eine Degeneration der Motoneurone gekennzeichnet. „Amyotroph“ beschreibt dabei die Atrophie derjenigen Muskulatur, die aufgrund der Degeneration von  $\alpha$ -Motoneuronen (unteres bzw. 2. Motoneuron) auf Rückenmarksebene nicht mehr innerviert wird. Eine schlaffe Parese der betroffenen Muskulatur, abgeschwächte Muskeleigenreflexe sowie Faszikulationen sind die Folge. „Lateralsklerose“ bezeichnet die Degeneration des Kortikospinaltraktes aufgrund des Untergangs der Motoneurone des prämotorischen und motorischen Kortex‘ (oberes bzw. 1. Motoneuron), welche mit verstärkten Muskeleigenreflexen, Spastik und Pyramidenbahnzeichen einhergeht. Oft kommt es zur Überlagerung der Symptome.

Im Englischen wird die Erkrankung nach dem Erstbeschreiber Jean-Martin Charcot auch als *Charcot's Disease* oder auch als *Motor Neuron Disease* bezeichnet. Letzterer Begriff umfasst jedoch auch andere Erkrankungen des motorischen Systems, die sich allerdings von der ALS unterscheiden:

- Progressive Bulbärparalyse (PBP), bei der es zu einer bilateralen Taubheit und Störungen der motorischen Komponente der Hirnnerven VII und IX bis XII kommt und seltener spinale sowie obere Motoneurone betroffen sind (Gallai et al. 1981),
- Progressive Muskelatrophie (PMA), bei der ausschließlich die unteren Motoneurone betroffen sind und keine Symptome, welche durch den Ausfall der oberen Motoneurone bedingt sind, auftreten (Wijesekera und Leigh 2009),
- Primäre Lateralsklerose, bei der es sich ausschließlich um ein Syndrom der oberen Motoneurone handelt (Wijesekera und Leigh 2009),
- Flail-Arm-Syndrom, bei dem es an der oberen Extremität zu einer proximal betonten, symmetrischen Schwäche kommt, wobei die untere Extremität lange Zeit verschont bleibt (Hubers et al. 2016),
- Flail-Leg-Syndrom, bei dem die unteren Extremitäten symmetrisch von Muskelschwund und Schwäche betroffen sind (Hubers et al. 2016).



1994 veröffentlichte die *World Federation of Neurology* die El-Escorial-Kriterien, welche im Rahmen der klinischen Untersuchung als Hilfsmittel zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ALS dienen. Seit 2000 liegen diese Kriterien in überarbeiteter Form vor (Brooks et al. 2000, Brooks 1994).

Entsprechend den El-Escorial-Kriterien zählen zu den Symptomen für die Degeneration des oberen Motoneurons das Auftreten von Kloni und Babinski-Zeichen, das Fehlen des Bauchhautreflexes sowie der Verlust der Geschicklichkeit. Analog dazu die Symptome des unteren Motoneurons: Atrophie und Schwäche sowie Denervierungszeichen im EMG, falls ausschließlich Faszikulationen auftreten. Zu diesen Zeichen gehören neben Fibrillationen auch in Dauer und Amplitude vergrößerte Aktionspotentiale einzelner motorischer Einheiten sowie herabgesetzte Interferenzmuster.

Laut El-Escorial-Kriterien wird für die Diagnose einer ALS folgendes gefordert:

1. klinische, neuropathologische oder elektrophysiologische Zeichen der Degeneration des 2. Motoneurons,
2. klinische Zeichen der Degeneration des 1. Motoneurons,
3. eine Zunahme der Symptome innerhalb einer bereits betroffenen Region beziehungsweise eine Ausbreitung auf eine andere Region.

Dabei wird zwischen folgenden vier Regionen unterschieden: bulbär, zervikal, thorakal und lumbosakral.

Darüber hinaus erfordert die Diagnose nach den El-Escorial-Kriterien das Fehlen von:

1. elektrophysiologischen und pathologischen Zeichen anderer Erkrankungen, welche die Degeneration des 1. und/oder 2. Motoneurons erklären könnten,
2. Befunde anderer Erkrankungen in der Bildgebung, welche die Symptome ebenfalls hervorrufen könnten.

Dadurch lässt sich die Sicherheit der klinischen Diagnostik in vier Kategorien einteilen:

- definitive ALS bei Vorhandensein von Zeichen des oberen und unteren Motoneurons in drei Regionen,
- wahrscheinliche ALS bei Vorhandensein von Zeichen des oberen und unteren Motoneurons in zwei Regionen,
- wahrscheinliche, laborunterstützte ALS bei Schädigungszeichen des oberen und unteren Motoneurons in einer Region oder nur Zeichen des oberen

Motoneurons in mindestens einer Region, einhergehend mit akuten Denervierungszeichen in der Elektromyografie in mindestens zwei Extremitäten,

- mögliche ALS bei Schädigungszeichen beider Motoneurone in einer Region (im Falle eines nachgewiesenen Gendefektes spricht man hierbei von einer sicheren, laborgestützten familiären ALS-Variante).

Treten lediglich Zeichen eines der beiden Motoneurone in mindestens einer Region auf, besteht nur der Verdacht auf ALS. Die Diagnose der ALS stützt sich somit nach wie vor auf das Vorhandensein typischer klinischer Symptome.

Limitiert ist diese Klassifizierung dadurch, dass Patienten, bei denen zu Beginn der Erkrankung ausschließlich Schädigungszeichen des unteren Motoneurons zu finden sind, die El-Escorial-Kriterien nicht erfüllen, weshalb diese vor allem bei Forschungsarbeiten sowie therapeutischen Studien, weniger aber im klinischen Alltag nützlich sind (Wijesekera und Leigh 2009).

### **3.2. Epidemiologie und Ätiologie**

Die ALS ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz in Europa und Nordamerika beträgt 1,6 - 2,5/100.000/Jahr bei einer Punktprävalenz von 2,66 – 7,4/100.000 (Logroscino et al. 2005, McGuire et al. 1996, Preux et al. 2000, Worms 2001). Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen beträgt in etwa 1,3:1, wobei neuere Studien mittlerweile von einem Verhältnis von 1:1 ausgehen (Logroscino et al. 2008, Piemonte und Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral 2001, Traynor et al. 1999). In den meisten Fällen tritt die ALS sporadisch auf, jedoch liegt in bis zu 10% aller Fälle eine familiäre Form vor (Camu et al. 1999, Haverkamp et al. 1995). Die Hälfte der männlichen Patienten erkrankt in einem Alter von 56 bis 72 Jahren, 50% der Frauen zwischen 59 und 74 Jahren, wobei die Medianwerte bei 65 (Männer) und 67 Jahren (Frauen) liegen und das mittlere Erkrankungsalter 64 Jahre beträgt (Haverkamp et al. 1995). Lediglich 1,6% erkranken vor dem 30. Lebensjahr; 6,8% aller Patienten sind bei Diagnosestellung älter als 80 Jahre (Haverkamp et al. 1995).

Die Ursache der ALS ist nach wie vor unbekannt. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, wobei die genauen, zum selektiven Untergang der Motoneurone führenden Prozesse nicht vollends verstanden sind. Es wird

angenommen, dass komplexe Mechanismen wie oxidativer Stress, Exzitotoxizität, Mitochondrien-Dysfunktion, Glutamattoxizität, Proteinaggregation, beeinträchtigter axonaler Transport sowie genetischen Faktoren allein oder im Zusammenspiel zu einem programmierten Zelltod ähnlich der Apoptose führen (Shaw 2005).

### **3.3. Klinik**

Kennzeichnend für die Klinik der ALS ist das Auftreten von Schädigungszeichen der oberen und unteren Motoneurone. Nach einem fokalen Beginn der Symptomatik führt der progrediente Verlauf der ALS zu einer Ausdehnung der Symptome auf weitere, zunächst nicht betroffene Körperregionen.

Bei einem Viertel der Patienten zeigen sich zunächst bulbäre Symptome, bei 70% treten Symptome zuerst im Bereich der Extremitäten auf, bei den restlichen 5% ist der Beginn der Symptomatik auf den Rumpf sowie den respiratorischen Apparat bezogen (Kiernan et al. 2011).

Schädigungszeichen der oberen Motoneurone im Bereich der Extremitäten sind Spastik, gesteigerte Muskeleigenreflexe sowie das Auftreten von Pyramidenbahnzeichen. Abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Atrophie und Faszikulationen treten bei Beteiligung des unteren Motoneurons auf. Eine Überlagerung der Symptome ist nicht untypisch. Oft bemerken Patienten zuerst eine Ungeschicklichkeit bei diversen Handgriffen (Beteiligung der kleinen Handmuskulatur) oder ein ungewohnt häufiges Stolpern (Fußheberparese) (Gastl und Ludolph 2007).

Analog führt die Degeneration der unteren Motoneurone im bulbären Bereich (so genannte Bulbärparalyse) zu Faszikulationen, Atrophie und Schwäche im Bereich der Zungen- und Schlundmuskulatur. Dysarthrie und Dysphagie einhergehend mit vermehrtem Speichelfluss sowie einen erhöhtem Risiko für Aspirationspneumonien sind die Folge (Gastl und Ludolph 2007). Ein Verlust der oberen Motoneurone in der bulbären Region äußert sich zunächst in einer verlangsamten und verzerrten Sprache aufgrund einer spastischen Dysarthrie (Kiernan et al. 2011).

Die Parese der Atemmuskulatur führt letztlich zu einer respiratorischen Insuffizienz, die in den meisten Fällen das lebenslimitierende Kriterium darstellt (Gastl und Ludolph 2007).

Die durch die Dysphagie erschwerte und häufig ungenügende Nahrungszufuhr einerseits sowie die hypermetabolische Stoffwechsellaage andererseits führen zu einem progredientem Gewichtsverlust (Gastl und Ludolph 2007).

Bei Beteiligung der kortikobulbären Bahnen können pseudobulbäre Symptome wie pathologisches Lachen oder Weinen beobachtet werden (Gastl und Ludolph 2007).

Neuropsychologische Defizite wie eine milde frontale Demenz gehören ebenfalls zum Spektrum der ALS-Symptomatik (Ludolph et al. 1992).

### **3.4. Diagnostik**

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erfolgt die Diagnose ALS anhand klinischer Kriterien, was mit einer gründlichen klinischen Untersuchung einhergeht. Hier steht die Suche nach betroffenen Regionen mit Schädigungszeichen des oberen und unteren Motoneurons im Vordergrund.

Zur apparativen Basisdiagnostik gehören zudem Elektromyographie (EMG), Elektroneurographie (ENG), gegebenenfalls kraniale und spinale Bildgebung via Magnetresonanztomographie (MRT), Beurteilung der Vitalkapazität sowie das Anfertigen einer Basislabordiagnostik.

Zur erweiterten fakultativen Diagnostik gehören unter anderem Muskelbiopsie und Liquordiagnostik sowie neuropsychologische Testung und Schluckdiagnostik.

### **3.5. Das Split-Hand-Syndrom als charakteristisches klinisches ALS-Merkmal**

Das so genannte Split-Hand-Syndrom beschreibt das Phänomen der differenzierten Muskelschwäche, bei dem Atrophie und Schwäche bevorzugt in Muskeln der radialen Handseite im Vergleich zur ulnaren Seite auftreten (Wilbourn 2000). Da dieses Phänomen bevorzugt bei ALS und nur sehr selten bei anderen Krankheiten auftritt, ist es insbesondere in der Frühdiagnostik ein hilfreiches klinisches Zeichen, dessen Auftreten durch elektrophysiologische Methoden objektiviert werden kann (Eisen und Kuwabara 2012). Auch wenn diese Form der dissoziierten Muskelschwäche nicht bei jedem ALS-Patienten auftritt, sollte das Vorhandensein des Split-Hand-Syndroms auf die mögliche Diagnose einer ALS aufmerksam machen (Benny und Shetty 2012).

Bei positiver Familienanamnese kann nach Einwilligung des Patienten und genetischer Beratung eine genetische Diagnostik durchgeführt werden.

### **3.6. Die Rolle elektrophysiologischer Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik und Verlaufskontrolle der ALS**

Die Neuro- bzw. Elektrophysiologie kommt zum Einsatz, wenn anhand der klinischen Untersuchung die Diagnose einer ALS vermutet wird. Sie dient vor allem dazu, Schädigungszeichen des unteren Motoneurons zu detektieren und vermag sowohl die betroffenen als auch die (noch) nicht betroffenen Regionen zu dokumentieren. Darüber hinaus spielt die Elektrodiagnostik eine entscheidende Rolle bei der Abgrenzung der ALS von anderen Motoneuronerkrankungen sowie Erkrankungen, die ähnliche Symptome wie ALS verursachen.

#### **Elektromyographie (EMG) und Nervenleitstudien**

Der klassischen Elektromyographie kommt in der Diagnostik der ALS nach wie vor große Bedeutung zu, da sich elektromyographische Veränderungen auch in solchen Regionen zeigen, die vor allem zu Beginn der Erkrankung symptomatisch nicht betroffen sind (Kukowski 2001). In einem völlig entspannten, ruhenden Muskel sollte bei Verdacht auf ALS auf folgende pathologische Spontanaktivitäten geachtet werden: Fibrillation- und Faszikulationspotentiale sowie positive scharfe Wellen (Brooks et al. 2000, Masuhr 2013, Mills 2011). Faszikulationspotentiale sind spontane Entladungen einzelner motorischer Einheiten mit niedriger Frequenz (<1 Hz) und irregulärem Entladungsmuster, die in ihrer Mehrzahl an den motorischen Axonterminalen oder Präterminalen, theoretisch aber auf jedem Niveau des peripheren Nervs entstehen (Kukowski 2001, Bischoff 2011). Diese unregelmäßig und spontan auftretenden Muskelzuckungen sind bei oberflächlichem Auftreten sichtbar, haben keinen Bewegungseffekt zur Folge und können auch bei Neuropathien, Radikulopathien, Thyreotoxikose sowie dem Einsatz von Cholinesterasehemmern vorkommen (Kukowski 2001). Dabei muss erwähnt werden, dass das ausschließliche Auftreten von Faszikulationen ohne weitere elektrophysiologische Veränderungen – sogenannte „benigne Faszikulationen“ – auch bei Gesunden vorkommt und somit diagnostisch nicht wegweisend ist (Bischoff et al. 1990, Blexrud et al. 1993, Kukowski 2001). Fibrillationen und positive scharfe Wellen, Potentiale aufgrund spontaner Kontraktion einzelner Muskelfasern, gelten als wichtigster myographischer Hinweis auf eine Denervierung (Kukowski 2001). Bei der Betrachtung des EMG sollte im Rahmen der Einzelpotentialanalyse auch immer auf Reinnervationszeichen geachtet werden. Sie sind das wesentliche EMG-Kriterium

der ALS und treten auf, wenn intakte terminale Nervenendigungen in bereits denervierte Muskelfasern aussprossen und äußern sich in einer Aufsplitterung der Potentiale motorischer Einheiten, die dadurch verbreitert und höheramplitudig sind (Carleton und Brown 1979, Kukowski 2001).

Im Rahmen der motorischen Neurographie zeigen sich entweder ein Normalbefund oder Erniedrigung des CMAP aufgrund der motoneuronalen Schädigung. Distale motorische Latenz und Nervenleitgeschwindigkeit sind weitestgehend normal, wobei letztere nie 75% des unteren Grenzwertes unterschreitet (Kukowski 2001).

### **Die motorische Einheit**

Die aufgrund der Degeneration von Motoneuronen ausgelöste Muskelatrophie beruht letztlich auf dem Verlust motorischer Einheiten. Unter einer motorischen Einheit versteht man ein  $\alpha$ -Motoneuron (was einem unteren Motoneuron entspricht), das dazugehörige Axon sowie alle von diesem Axon innervierten Muskelfasern. Sie ist die kleinste funktionelle Einheit eines Muskels (Huppelsberg 2013). Im Folgenden soll auf die wichtigsten Methoden zur Schätzung beziehungsweise Quantifizierung der Anzahl motorischer Einheiten eingegangen werden.

### **Motor Unit Number Estimation (MUNE)**

Ein wichtiges Verfahren zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten ist die sogenannte Motor Unit Number Estimation, kurz MUNE, welche von McComas et al. beschrieben wurde (McComas et al. 1971). Zu den gängigsten und am meisten untersuchten Methoden dieses Verfahrens gehören die inkrementelle Methode (McComas et al. 1971), die Multipunktmethode (Kadrie et al. 1976), das Spike-triggered Averaging (Brown et al. 1988, Strong et al. 1988) sowie die statistische Methode (Daube 1995). Alle unterscheiden sich hinsichtlich Applikation, Anwendung und Reproduzierbarkeit (Shefner 2001). Gemein ist allen Methoden jedoch der letzte mathematische Schritt zur Ermittlung der Anzahl motorischer Einheiten. Dafür wird der Wert des Summenaktionspotential (SAP; engl. Compound Muscle Action Potential, CMAP) durch den Wert des Oberflächenpotentials einer einzelnen motorischen Einheit (engl. Surface Motor Unit Potential, SMUP) dividiert.

Die meisten MUNE-Methoden sind nicht-invasiv und werden daher von Patienten gut toleriert, weshalb sie sich gut für Verlaufskontrollen eignen. Zudem ist keine aktive

Patientenkooperation nötig. Hinsichtlich der Diagnosestellung bilden sie jedoch keine gleichwertige Alternative zur Nadel-Elektromyographie, da die Anzahl motorischer Einheiten auch bei gesunden Menschen variiert und sich so keine unteren Grenzwerte festlegen lassen (Gooch et al. 2014). Dennoch können einige MUNE-Methoden in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung einen wertvollen Beitrag leisten (Gooch et al. 2014, Shefner et al. 2011). Im Bereich der Motor Unit Number Estimation gibt es noch zahlreiche weitere, jedoch viel seltener verwendete Methoden mit spezifischen Vor- und Nachteilen (Gooch et al. 2014).

### **Motor Unit Number Index (MUNIX)**

Ein völlig anderes Verfahren zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten ist MUNIX (Motor Unit Number Index), welches 2004 von Nandedkar et al. beschrieben wurde (Nandedkar et al. 2004). MUNIX benötigt das Summenaktionspotential, welches per einmaliger supramaximaler Nervenreizung ermittelt wird, sowie das Interferenzmuster des Oberflächenelektromyogramms (engl. Surface Interference Pattern, SIP), welches bei willkürlichen Kontraktionen registriert wird. Über einen komplexen mathematischen Algorithmus wird anschließend ein Index-Wert für die Anzahl an motorischen Einheiten ermittelt. MUNIX ist eine schnell durchführbare Methode, die vor allem dazu geeignet ist, den Verlust motorischer Einheiten über einen längeren Zeitraum zu beobachten und dazu in der Lage ist, im präsymptomatischen Stadium den Verlust an Motoneuronen zu detektieren und die so bei der Diagnosestellung hilfreich sein kann (Neuwirth et al. 2015a, Neuwirth et al. 2017).

Wie die MUNE-Methoden ist auch MUNIX nicht-invasiv. Ein Vorteil besteht in der raschen Durchführbarkeit. Jedoch ist man auf eine aktive Patienten-Kooperation angewiesen, da die Messung auf zehn Willkürkontraktionen beruht.

### **Muscle Scan (MSCAN)**

Betrachtet man den methodischen Ansatz, liefern die bereits genannten Verfahren eher Schätzungen (MUNE) beziehungsweise Indices (MUNIX) bezüglich der Anzahl motorischer Einheiten. MSCAN (Muscle Scan, auch CMAP Scan) hingegen ist ein Verfahren, welches eine vollständige Reiz-Antwort-Kurve eines Muskels aufzeichnet und dadurch zahlreiche Informationen über die Eigenschaften motorischer Einheiten liefert sowie deren exakte Quantifizierung ermöglicht (Bostock 2015,

Maathuis et al. 2013). Dazu wird der aufgezeichnete Scan mit einem modellierten Scan verglichen und anhand des Überdeckungsgrades beider Scans die Genauigkeit des modellierten Scans bewertet. Der entscheidende Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Methoden besteht darin, dass der Reiz von einem supramaximalen Level auf unter-schwellige Reize sinkt und somit der gesamte Erregbarkeitsbereich des den Muskel versorgenden Nervs aufgezeichnet wird. Es konnte bereits gezeigt werden, dass MSCAN die Limitierungen bisher genannter Methoden berücksichtigt, eine exzellente Reproduzierbarkeit aufweist, unabhängig von den Erfahrungen des Untersuchers ist sowie bereits in früheren Stadien der Erkrankung zwischen ALS-Patienten und gesunden Probanden unterscheiden kann (Jacobsen et al. 2017c).

Was die Registrierung der axonalen Degeneration angeht, scheint MSCAN der MPS-MUNE-Methode ebenbürtig zu sein (Jacobsen et al. 2018). Zusätzlich weist es eine höhere Reproduzierbarkeit als MPS-MUNE sowie MUNIX auf und ist schneller durchzuführen als MPS-MUNE (Jacobsen et al. 2017b). Insgesamt jedoch ist die Datenlage bezüglich MSCAN-Messungen bei ALS-Patienten bis auf wenige Ausnahmen noch gering. Daher ist es notwendig, diese Methode hinsichtlich ihrer praktischen Anwendung sowie ihrer Eignung zur Verlaufsbeobachtung bei diesen Patienten zu prüfen.

### **3.7. Threshold Tracking als methodische Grundlage für MSCAN**

Nervenfunktionstests der konventionellen Elektrophysiologie beziehen sich eher auf die Anzahl der leitenden Fasern und deren Leitungsgeschwindigkeit. Somit ermöglichen ihre Ergebnisse eher Aussagen über den Zustand der Myelinscheide und weniger über die Axonmembran.

Im Kontrast dazu steht Threshold Tracking, eine nicht-invasive elektrophysiologische Messmethode, die es erlaubt, die Funktion axonaler Membranen in-vivo zu testen. Dieses Verfahren rückt das Membranpotential, dessen Änderungen sowie die Membraneigenschaften der Axone am Stimulationsort in den Vordergrund. Letztere beruhen auf der Aktivierung beziehungsweise Inhibition von Ionenkanälen und -pumpen (Huynh und Kiernan 2015).

Methodisch erstmals 1970 von Joseph Bergmans beschrieben, wurde 1979 der erste Threshold Tracker entwickelt (Bergmans 1970, Raymond 1979). Seitdem wurde das



Verfahren insbesondere von Hugh Bostock weiterentwickelt, welcher 1998 das Programm QTrac® veröffentlichte, welches die Grundlage für MSCAN darstellt (Bostock et al. 1998).

Im Bereich der ALS konnte man mittels Threshold Tracking bereits Erkenntnisse über einige Pathomechanismen gewinnen. Beispielsweise lassen sich Muskelkrämpfe oder Faszikulationen durch Fehlfunktionen des persistierenden Natriumkanals sowie der schnellen und langsamen Natriumkanäle erklären (Vucic et al. 2006, Vucic und Kiernan 2010). Vor dem Hintergrund des Split- Hand- Syndroms ist interessant, dass selbst einzelne periphere Nerven innerhalb eines Individuums in ihrem elektrophysiologischen Verhalten nicht identisch sind. So konnten Unterschiede zwischen Nervus medianus und Nervus ulnaris im Verhalten auf hyperpolarisierende Impulse und in Bezug auf die Rheobase gezeigt werden (Murray und Jankelowitz 2011).

Auch in vielen anderen Bereichen konnten durch Threshold Tracking diverse Mechanismen aufgedeckt werden, die zu veränderten Membraneigenschaften einzelner Axone und damit zu einer Änderung des Membranpotentials beitragen. Beispielsweise konnten eine durch Ischämie induzierte Veränderung des  $K^+$ -Gleichgewichtspotentials und die damit einhergehende axonale Depolarisation sowie die herabgesetzte Permeabilität von Natriumkanälen gezeigt werden. Die Ischämie führt zum ATP-Mangel, welcher eine Inaktivierung der  $Na^+-K^+$ -ATPase nach sich zieht. Daraus resultiert ein Anstieg des extrazellulären Kaliums sowie des intrazellulären Natriums mit entsprechenden Veränderungen des Membranpotentials. Nach Beseitigung der ischämischen Bedingungen und Reaktivierung der  $Na^+-K^+$ -ATPase kann eine Normalisierung des Membranpotentials herbeigeführt werden (Grosskreutz et al. 1999, Krishnan et al. 2005).

Threshold Tracking stellt die methodische Grundlage für MSCAN dar. MSCAN erlaubt es mittlerweile, die Anzahl motorischer Einheiten, die Größe einer einzelnen Einheit und den Impulsbereich, über den eine einzelne Einheit aktiviert werden kann, zu bestimmen. Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass jede motorische Einheit und das dazugehörige Axon einen individuellen Schwellenwert besitzen, welcher zur Auslösung eines Aktionspotentials überschritten werden muss.

### **3.8. Die Bestimmung des individuellen Krankheitsverlaufs anhand des D50-Progressionsmodels**

Der ALSFRS-R (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised*) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsprogression bei ALS-Patienten (Cedarbaum et al. 1999). Die zwölf Fragen beziehen sich dabei auf die vier Bereiche bulbäre Symptomatik, Atmung, Fein- und Grobmotorik. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 48. Diese nimmt aufgrund des Verlustes an Funktionalität im Verlauf der Erkrankung ab. Kimura et al. haben mit dem dFRS (delta FRS) durch Einführung einer Zeitachse einen Wert zur Bestimmung der individuellen Progressionsgeschwindigkeit entwickelt (Kimura et al. 2003). Er wird wie folgt berechnet:  $(48 - \text{ALSFRS zum Zeitpunkt der Diagnose}) / \text{Krankheitsdauer in Monaten}$ . Anhand der Formel ist bereits zu erkennen, dass das Ergebnis nur einen Wert für die Progression zu einem Zeitpunkt liefert und eine lineare Abnahme des Wertes suggeriert.

Im Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten kann die Progression jedoch deutlich beschleunigt oder verlangsamt ablaufen. Aus diesem Grund wurde ein Verlaufsmodell entwickelt, um den individuellen Krankheitsverlauf mathematisch zu beschreiben (Poesen et al. 2017).

Dieses Modell basiert auf regelmäßig erhobenen ALSFRS-R-Werten und erlaubt die Bestimmung folgender Parameter: 1) D50 als die Zeit in Monaten bis der Wert des ALSFRS-R um 50 % auf 24 Punkte gesunken ist, 2) dx, Zeitkonstante und 3) rD50 (relativer D50) zur Beschreibung, wie weit der einzelne Patient im Krankheitsverlauf fortgeschritten ist, wobei größere Werte einem weiter fortgeschrittenem Stadium entsprechen.

Somit können einzeln erhobene Werte wie beispielsweise die mit MSCAN ermittelte Anzahl motorischer Einheiten im Kontext des Krankheitsverlaufes und der -progression interpretiert (Abb. 1) und mit anderen erhobenen Parametern verglichen werden (Poesen et al. 2017).

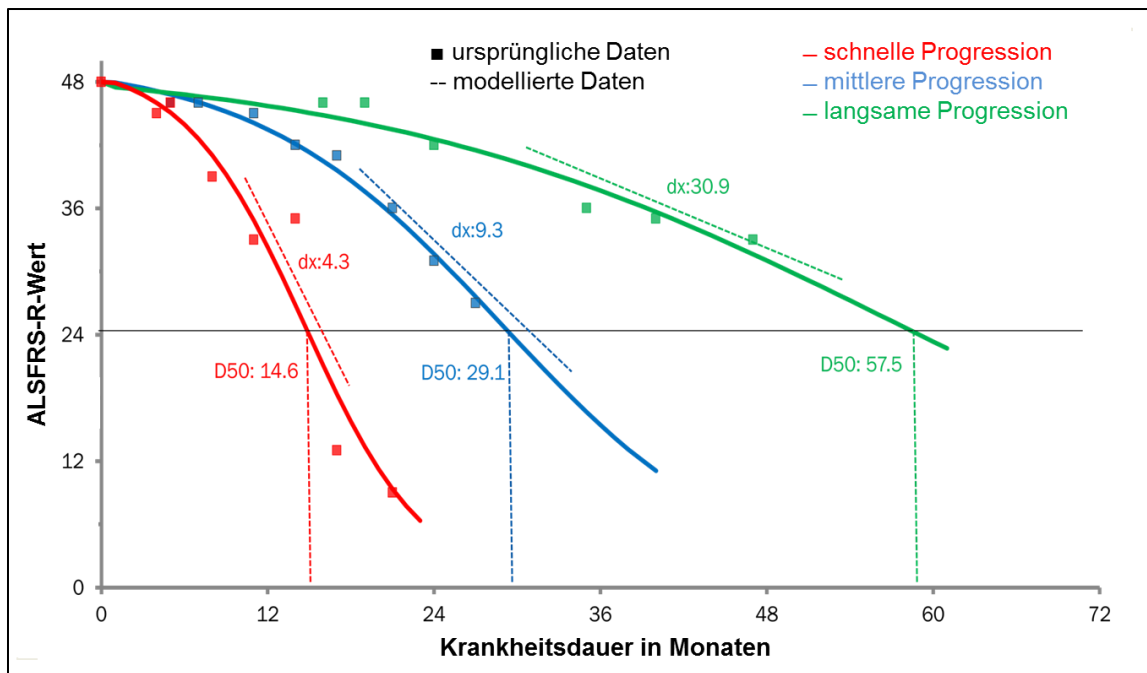


Abbildung 1: ALSFRS-R-Werte aufgetragen gegenüber der Krankheitsdauer in Monaten für drei Beispielpatienten mit langsamer (grün), mittlerer (blau) und schneller (rot) Progression.

Darüber hinaus erlaubt das Modell eine Einteilung des Krankheitsverlaufes in Phasen sowie die Berechnung von rD50 (Abb 2).

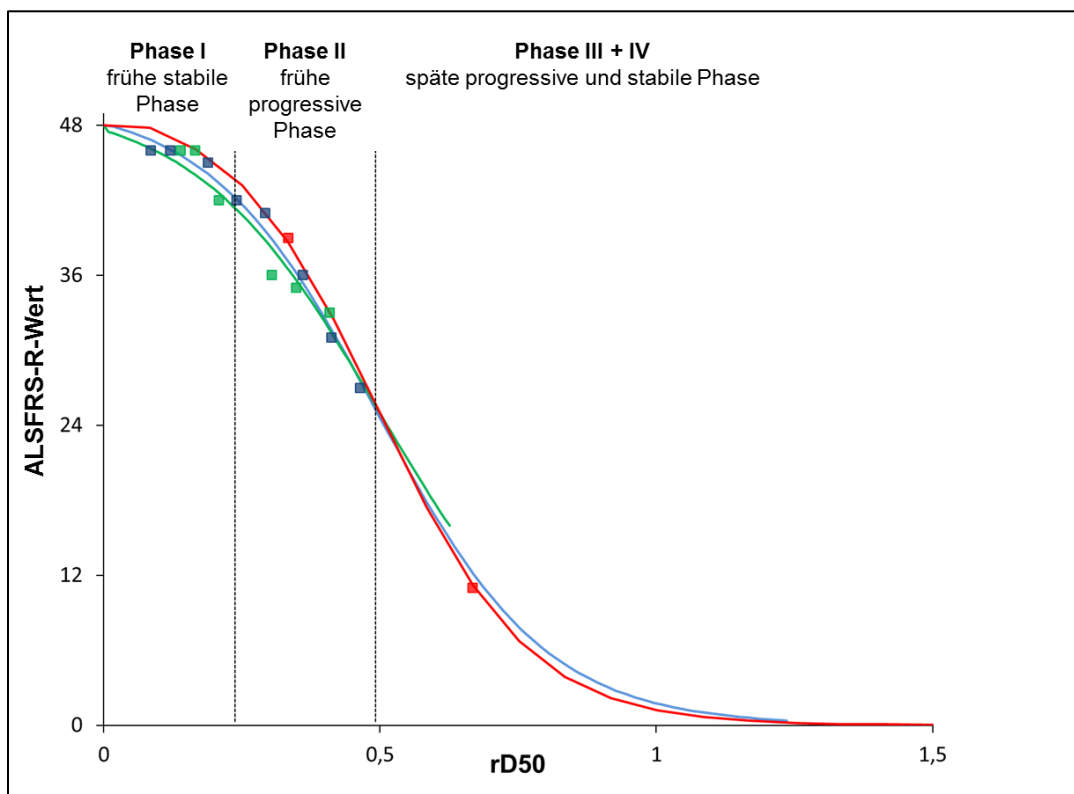


Abbildung 2: Kategorisierung des ALS-Krankheitsverlaufes sowie Darstellung der Funktionalitätsabnahme anhand erhobener ALSFRS-R-Werte. Die ALSFRS-R-Werte sind gegenüber der relativen Krankheitsdauer (rD50) aufgetragen. Die farbliche Darstellung der Beispielpatienten ist analog zu Abbildung 1.

### **3.9. Therapie**

Bei der Therapie der ALS wird grundsätzlich zwischen Maßnahmen, die sich an der Ätiologie orientieren, sowie Maßnahmen mit palliativem, symptomorientierten Ansatz unterschieden. Nach wie vor ist die ALS nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass die genaue Pathogenese noch unbekannt ist, eine unheilbare Erkrankung.

Obwohl der genaue Wirkmechanismus unklar ist, ist der Glutamat-Antagonist Riluzol in Europa das einzige zur Behandlung zugelassene Medikament. In einer Studie, an der 974 mit Riluzol behandelte Patienten und 503 Patienten, die ein Placebo erhielten, teilnahmen, konnte gezeigt werden, dass eine tägliche Dosis von 100mg Riluzol das mittlere Überleben von Patienten mit ALS um zwei bis drei Monate verlängert (Miller et al. 2012).

In den Vereinigten Staaten von Amerika sowie in Japan ist zudem seit 2017 das Antioxidans Edaravone, ein Lactam, zur Behandlung der ALS zugelassen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass bei einer Sub-Gruppe von ALS-Patienten (frühes Stadium mit definierter oder wahrscheinlicher Diagnose nach den El-Escorial-Kriterien) durch die Gabe von Edaravone der Wert des ALSFRS-R nach sechs Monaten um ein Drittel weniger abfiel (Group 2017).

Im Zentrum des symptomorientierten, palliativen Ansatzes der Therapie stehen insbesondere ein suffizientes Beatmungs- (nichtinvasive und invasive Verfahren) und Ernährungsmanagement. Letzteres reicht von einer Anpassung der Nahrungskonsistenz bis zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie. Darüber hinaus existieren weitere krankheitsmodifizierende Therapieansätze sowie symptomorientierende Maßnahmen zur Behandlung u.a. von Krämpfen, Hypersalivation, Schmerzen sowie dem Verlust an Kommunikationsfähigkeiten (Wijesekera und Leigh 2009).

### **3.10. Prognose**

In den meisten Fällen ist die ALS eine sehr rasch verlaufende Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit seit Beginn der Symptome beträgt zwischen 2 und 3 Jahre, wenn die ersten Symptome bulbär auftreten, beziehungsweise zwischen 3 und 5 Jahre bei zunächst zervikaler oder lumbaler Symptomatik (Chancellor et al. 1993, Logroscino et al. 2008, Norris et al. 1993). 3 Jahre nach Diagnosestellung leben noch etwa 48% aller Patienten. Nach 5 Jahren liegt die Überlebensrate bei 24%.

Lediglich 4% der Patienten leben mindestens 10 Jahre nach Diagnosestellung (Testa et al. 2004, Turner et al. 2003).

## 4. Ziele der Arbeit

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung mit Affektion der oberen und unteren Motoneurone. In der Mehrzahl der Fälle manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnt bei einer medianen Überlebenszeit von zwei bis fünf Jahren je nach vorherrschender Symptomatik. Charakteristisch ist bei obligater Beteiligung der oberen und unteren Motoneurone eine entsprechende Überlagerung der Symptomatik. Dies führt zum gleichzeitigen Auftreten von gesteigerten Muskeleigenreflexen, Pyramidenbahnzeichen und Spastik (Zeichen des oberen Motoneurons) sowie abgeschwächten Muskeleigenreflexen, Faszikulationen und atrophen Paresen (Zeichen des unteren Motoneurons). Die Degeneration der unteren  $\alpha$ -Motoneurone führt zu einer Abnahme der Anzahl motorischer Einheiten, welche aus einem  $\alpha$ -Motoneuron, dem von diesen ausgehenden Axon sowie allen von diesem Axon innervierten Muselfasern bestehen.

Im Bereich der neurologischen Elektrophysiologie besteht seit Langem das Bestreben, die Abnahme der Anzahl motorischer Einheiten zu messen, wobei bisherige Methoden wie Motor Unit Number Estimation (MUNE) oder Motor Unit Number Index (MUNIX) lediglich Schätz- beziehungsweise Indexwerte liefern. Muscle Scan (MSCAN) hingegen erlaubt durch seinen methodischen Ansatz eine exakte Quantifizierung der Anzahl motorischer Einheiten und entsprechend eine Abbildung der Degeneration der unteren Motoneurone. Aufgrund der geringen Datenlage bezüglich MSCAN-Messungen bei ALS-Patienten ist es notwendig, diese Methode hinsichtlich ihrer praktischen Anwendung sowie ihrer Eignung zur Verlaufsbeobachtung zu prüfen.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in erster Linie in der Validierung von MSCAN als Messmethode der Anzahl motorischer Einheiten bei ALS-Patienten unter klinischen Bedingungen in der Routinearbeit der neuromuskulären Ambulanz.

- 1.) Die Ergebnisse der Messungen sollen mit gleichzeitig erhobenen klinischen Parametern sowie einer Funktionalitätsskala zur Dokumentation des

Krankheitsverlaufs (ALSFRS-R, *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised*) verglichen werden.

- 2.) Dem D50-Progressionsmodell soll besondere Bedeutung zukommen, um zu prüfen, inwieweit sich MSCAN zu Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung der ALS eignet.
- 3.) Ein weiteres Teilziel besteht in der Prüfung der Eignung von MSCAN als diagnostisches Mittel beim für die ALS krankheitsspezifischen Split-Hand-Syndrom.

## **5. Methodik**

### **5.1. Technische Voraussetzungen und Messaufbau**

Nach gründlicher Desinfizierung zur Reduzierung des Hautwiderstandes wurde die aktive Elektrode (Ambu® Neuroline 700, 20 x 15mm) auf derjenigen Stelle des entsprechenden Muskelbauches platziert, an welcher der höchste Wert des CMAP aufgezeichnet werden konnte. Die Platzierung der Referenzelektrode erfolgte wie folgt: am Interphalangealgelenk des Daumens bei Messung am APB, am distalen Interphalangealgelenk des Kleinfingers bei Messung am ADM sowie über der distalen Tibia bei Messung am TA. Während einer Messung an den Handmuskeln wurde die Erdung am Handgelenk platziert, bei einer Messung am TA erfolgte dies am Sprunggelenk.

Der Nervus medianus (zur Messung am APB) und der Nervus ulnaris (zur Messung am ADM) wurden am Handgelenk proximal der Erdung stimuliert. Die Stimulation des Nervus peroneus zur Messung am TA erfolgte am Fibulakopf. Zur orthodromischen Stimulation wurde eine bipolare Elektrode bestehend aus zwei goldenen Stimulationspunkten mit einem Abstand von 22mm verwendet.

Während der Messungen lagen die Probanden in einem herkömmlichen Patientenbett und wurden gebeten, sich zu entspannen und weder zu reden, noch sich zu bewegen. Die entsprechende Extremität wurde in einem Vakuum-Kissen fixiert (Vacuform 2.0, 40x70cm, B.u.W. Schmidt GmbH, Garbsen, Deutschland), um Bewegungsartefakte zu verhindern. Abbildung 3 zeigt exemplarisch einen Messaufbau am APB.





Abbildung 3: Exemplarische Darstellung eines Messaufbaus am APB. 1 Vakuumkissen, 2 Stimations- und Aufzeichnungseinheit, 3 Stimulationselektrode, 4 Erdung, 5 Referenzelektrode, 6 aktive Elektrode.

## 5.2. Messdurchführung

Die Aufzeichnungen wurden mittels der von Hugh Bostock entwickelten Software QTracW (© Institute of Neurology, University College London, Vereinigtes Königreich) durchgeführt (Bostock 2016). Am Stimulator (Digitimer DS5, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich) wurde die maximal applizierbare Stromstärke auf 50mA limitiert. Eine Headbox (Digitimer D440-2, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich), ein Verstärker (CED Micro 1401, Cambridge, Vereinigtes Königreich) sowie ein Rauschfilter (QuestScientific, HumBug, Quest Scientific Instruments Inc., Kanada) wurden zur Reduzierung des Grundrauschens eingesetzt.

In einem ersten Schritt wurde der Stimulus langsam bis zum Erhalt einer messbaren Antwort erhöht. Nach einer Anpassung der Grundlinie zur exakten CMAP-Bestimmung erfolgte die Festlegung der Parameter der Messung. Diese sollten zum Zwecke der Vergleichbarkeit bei jeder Aufzeichnung identisch sein. Für den sogenannten „scan step“ wurde der Wert 0,2% gewählt. Dies bedeutet, dass der aktuelle Stimulus 0,2 Prozent des vorausgegangenen Stimulus beträgt. Daraus ergibt sich während der Aufzeichnung eine exponentielle Abnahme der Stimulusintensität. Da sich die Variabilität der Reizschwellen einzelner motorischen Einheiten proportional zum Wert der entsprechenden Reizschwelle verhält, kann somit sowohl die Reizschwelle der Einheiten mit kleiner Reizschwelle als auch die Reizschwelle der Einheiten mit großer Reizschwelle beurteilt werden (Bostock 2016). Das Intervall

zwischen zwei einzelnen Stimuli wurde auf 0,8 Sekunden festgelegt, die Stimulusbreite auf 0,2 Millisekunden.

In 3%-Schritten wurde nun der Stimulus auf ein supramaximales Level gesteigert, sodass alle motorischen Einheiten aktiv waren und man ein stabiles CMAP erhielt. 100% entsprachen dabei 50mA, dem maximalen Wert des Stimulators für die Stromstärke. Anschließend wurde in 1%-Schritten die Feinjustierung vorgenommen.

Es schloss sich die sogenannte Pre-Scan-Phase an, während derer 20 CMAPs aufgezeichnet wurden, um die Schwankung der Antworten sowie das Grundrauschen beurteilen zu können.

Die Pre-Scan-Phase ging automatisch in die eigentliche Scan-Phase über, während derer die Reiz-Antwort-Kurve aufgezeichnet wurde. Ausgehend von einem Stimulus, der eine supramaximale Antwort auslöst, sank die Intensität um 0,2% des vorausgegangenen Stimulus (s.o.), bis keine Antwort mehr registriert werden konnte. Abschließend wurde die so genannte Post-Scan-Phase durchlaufen, welche bezüglich ihrer Funktion mit der Pre-Scan-Phase vergleichbar ist. Nach Beenden der Aufzeichnung wurde in einem letzten Schritt der Abstand zwischen Reiz- und aktiver Ableitelektrode gemessen und in das Aufzeichnungsprogramm eingegeben. Abbildung 4 zeigt exemplarisch ausgewählte Stationen eines Messdurchlaufes.

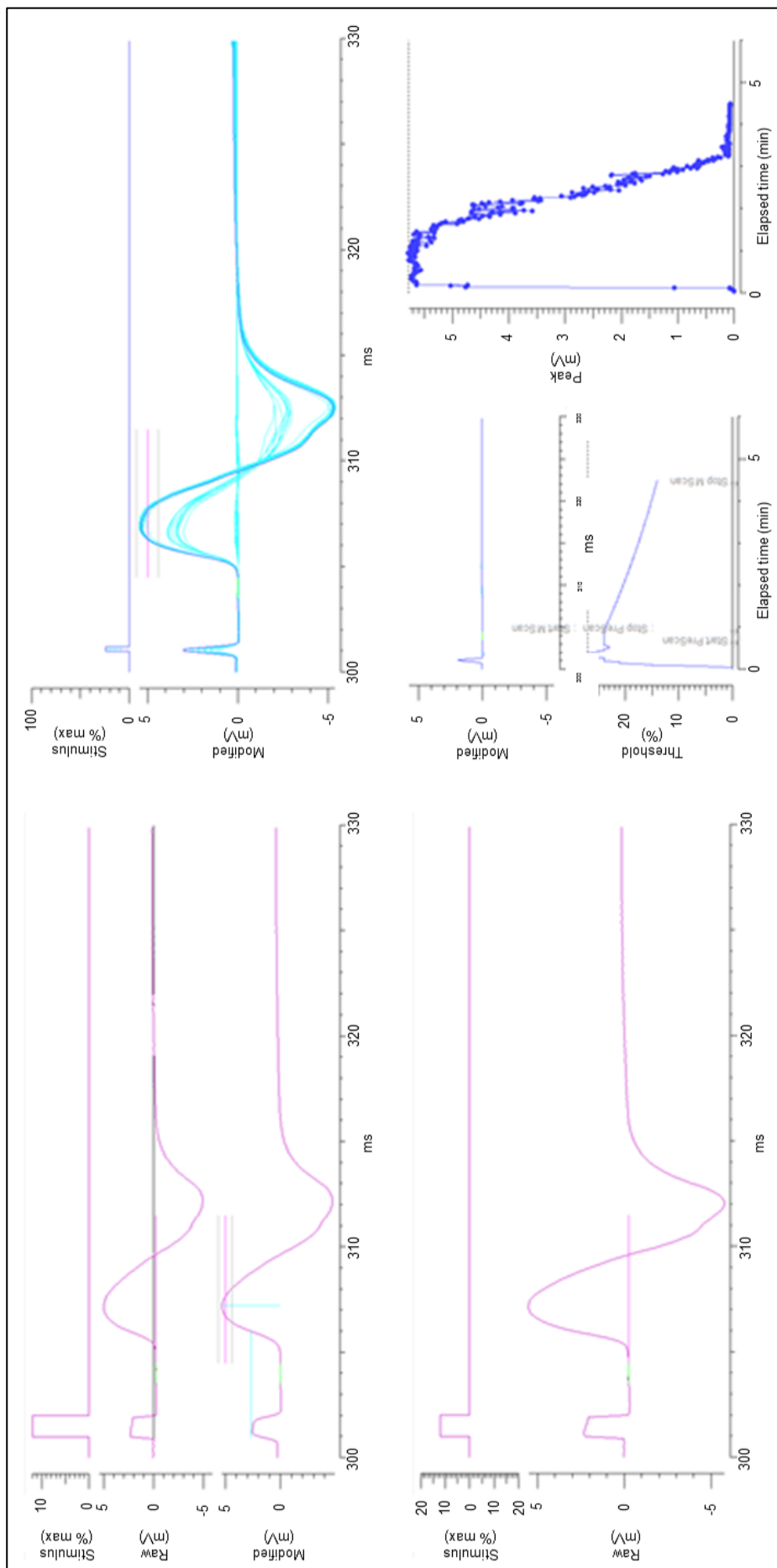


Abbildung 4: Darstellung einzelner Stationen eines Messdurchlaufes mit Generierung eines Aktionspotentials bei mittlerer Stimulusintensität (oben links), Anpassen der Grundlinie (unten links), schrittweiser Steigerung der Stimulusintensität (oben rechts). Die Abbildung unten rechts zeigt das Ende eines Messdurchlaufes nach Durchlaufen der einzelnen Phasen.

Die Messung der ALS-Patienten wurde im Hinblick auf die Durchführung von Verlaufsmessungen auf der jeweils weniger betroffenen Seite durchgeführt. Konnte auf dieser Seite an einem der drei Muskeln kein CMAP aufgezeichnet werden, wurde keine Messung durchgeführt. In solch einem Fall wurden die Werte für das CMAP und den Kraftgrad auf 0 gesetzt. Die Anzahl an motorischen Einheiten wurde dann im Sinne eines „Best-Case-Szenarios“ auf 4 gesetzt, da MSCAN die Anzahl in einem Bereich von 5 bis 160 motorischen Einheiten zuverlässig ermittelt (Bostock 2016).

### **5.3. MSCAN-Analyse**

Die Analyse der aufgezeichneten Messungen erfolgte sowohl manuell als auch automatisiert anhand der MSCAN-Fit-Einheit der Software QTracP (Bostock 2016). In einem ersten Schritt erfolgte dazu eine manuelle Adjustierung der Pre- und Post-Scan-Phasen, um zu gewährleisten, dass beide eine vergleichbare Einschätzung der CMAP-Variabilität sowie des Grundrauschens gewährleisten. Im Verlauf wurden durch die komplexe automatisierte Anpassung diverser Messparameter vorläufige Modelle erstellt, welche letztlich zur Quantifizierung der Anzahl motorischer Einheiten führten. Darüber hinaus lieferten diese Modelle Informationen über die Zusammensetzung der motorischen Einheiten, die Größe einzelner Einheiten sowie den Bereich, über welchen diese erregbar sind. Abbildung 5 stellt die Messung eines gesunden Probanden jener eines ALS-Patienten gegenüber.

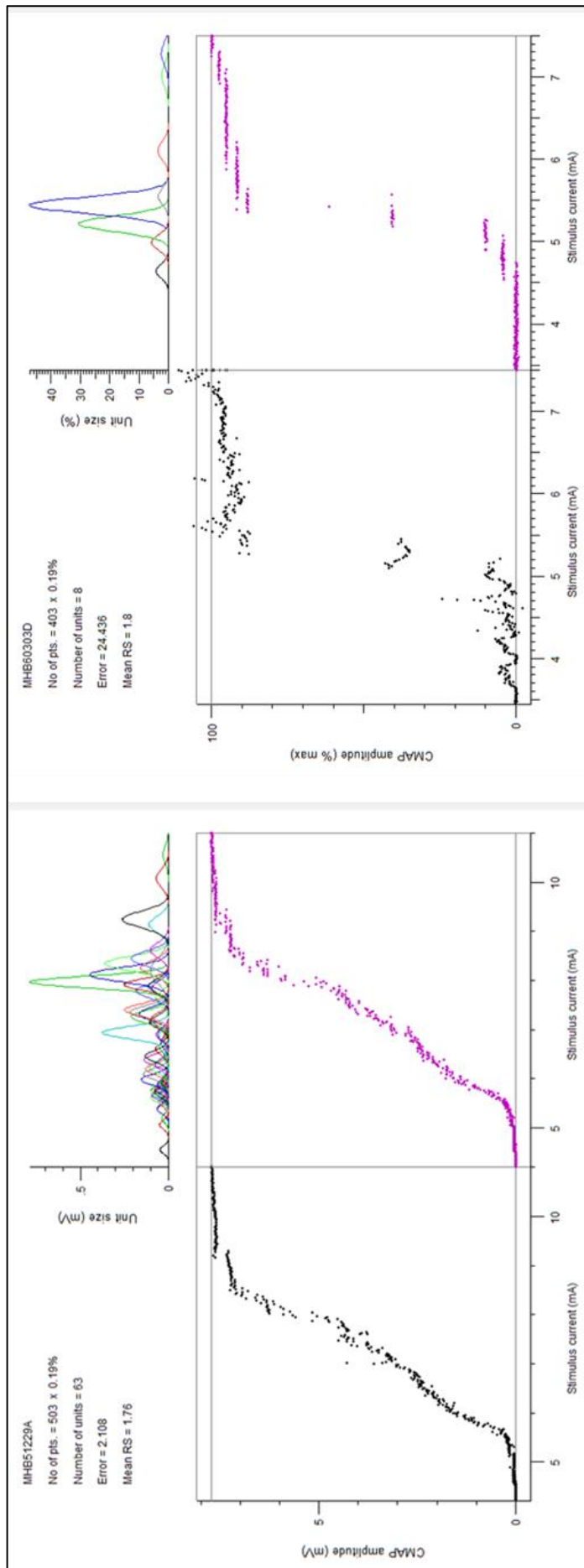


Abbildung 5: Darstellung der Messung eines gesunden Probanden (links) mit 63 motorischen Einheiten sowie eines ALS-Patienten (rechts) mit 8 motorischen Einheiten. Abgebildet sind die Werte der einzelnen Summenaktionspotentiale in Bezug zur Stimulusintensität unmittelbar nach Ende der Messung (schwarze Punkte jeweils links) sowie nach dem Analyseprozess (violette Punkte jeweils rechts). Jeweils oben rechts sind die Größen sowie Erregungsbereiche der einzelnen motorischen Einheiten dargestellt.

#### **5.4. Probanden**

39 ALS-Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 58,0 Jahren ( $SD \pm 10,9$ ) sowie 19 gesunde Kontrollen mit einem Durchschnittsalter von 58,5 Jahren ( $SD \pm 13,6$ ) wurden in die Analyse eingeschlossen. Alle Patienten und Kontrollpersonen nahmen freiwillig an den Messungen teil. Die Patienten wurden im Rahmen geplanter Termine in der neuromuskulären Ambulanz oder stationären Aufenthalten am Universitätsklinikum Jena eingeschlossen; die Kontrollpersonen wurden aus dem privaten Umfeld des Doktoranden rekrutiert. Vor den Messungen wurde jeder Proband über den Messablauf sowie die Ziele des Projektes aufgeklärt. Anschließend wurde eine schriftliche Zustimmung eingeholt. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena stimmte im Vorfeld der Durchführung der Arbeit zu (Antrag 3633-12/12).

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen anderer neuromuskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen sowie das Vorliegen eines Nervenkompressionssyndroms im Sinne des Karpaltunnelsyndroms. Darüber hinaus wurden Probanden mit einer diabetischen Stoffwechsellage sowie Träger von Metallimplantaten ausgeschlossen.

#### **5.5. Erhobene klinische Parameter**

Auf Seiten der Patienten wurden vor der jeweiligen Messung die Kraftgrade der entsprechenden Muskeln anhand der MRC-Kriterien bestimmt. Dabei entsprach ein Kraftgrad von 5 normaler Kraft, ein Kraftgrad von 0 entsprach einer kompletten Lähmung. Eine Einschätzung des aktuellen Funktionszustandes erfolgte anhand der Amyotrophic Lateral Sclerosis Funktional Rating Scale revised (ALSFRS-R) (Cedarbaum et al. 1999). Zusätzlich wurden die Krankheitsdauer (definiert als Zeit seit Beginn der Symptome in Monaten), die Krankheitsphase anhand des D50-Modells, die Progressions-Rate des ALSFRS-R-Wertes sowie die Diagnosestellung anhand der El-Escorial-Kriterien am Tag der Messung erhoben (Brooks et al. 2000).

## **5.6. Durchführung von Verlaufsmessungen**

Verlaufsmessungen wurden nach 5 bis 7 Monaten bei 20 und nach 10-14 Monaten bei 12 ALS-Patienten in denjenigen Muskeln durchgeführt, in denen während der ersten Messung ein CMAP aufgezeichnet werden konnte. Für den Fall, dass bei einem Patienten während der Verlaufsmessungen im Gegensatz zur ersten Messung aufgrund des fortgeschrittenen Muskelschwundes in einem Muskel kein CMAP mehr aufgezeichnet werden konnte, wurden die Werte des CMAP und des Kraftgrades wie oben bereits erwähnt auf 0 und die Anzahl der motorischen Einheiten auf 4 gesetzt. Dies führte zur Bildung von Sub-Kohorten für die einzelnen Muskeln. Zudem wurden je Muskel analytische Sub-Kohorten für diejenigen Patienten gebildet, deren Anzahl an motorischen Einheiten in einem Muskel mindestens 20 Prozent des Mittelwertes der gesunden Kontrollen in diesem Muskel betrugen. Dies erfolgte, weil man davon ausgeht, dass die Anzahl an motorischen Einheiten in einem Muskel eines ALS-Patienten sich ab einem bestimmten Atrophiegrad im Verlauf nicht mehr signifikant ändert. Für die Verlaufsmessungen und die Frage, in welchem Ausmaß die Atrophie mit Fortschreiten der Erkrankung zu quantifizieren ist, war es jedoch wichtig, eine Gruppe von Patienten zu bilden, deren Anzahl motorischer Einheiten zum Zeitpunkt der ersten Messung einen gewissen Grenzwert überschreitet. Einen detaillierten Überblick über den zeitlichen Ablauf des Projektes sowie die Bildung einzelner Kohorten liefert Abbildung 6.

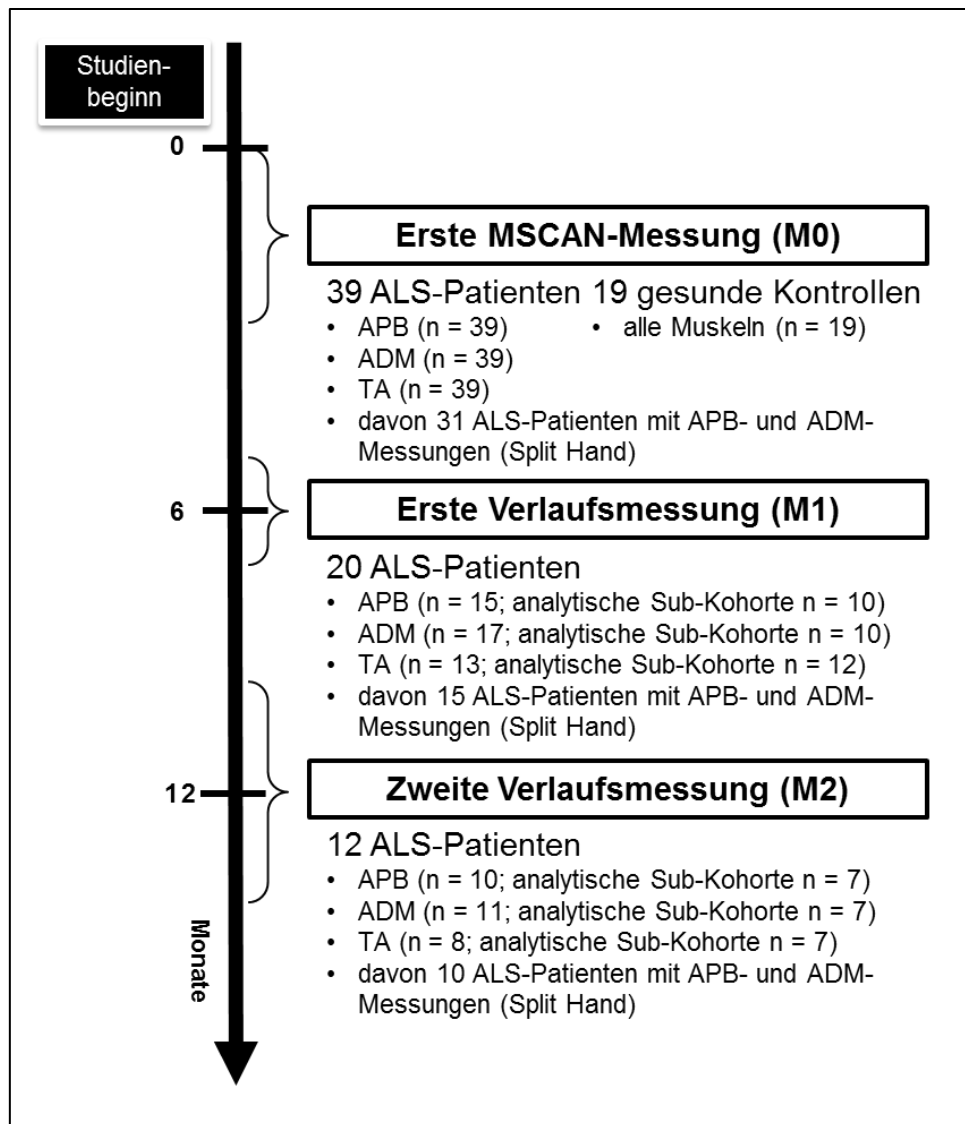


Abbildung 6: Überblick über den zeitlichen Ablauf der Messungen sowie die Größe der einzelnen Kohorten und Sub-Kohorten.

### 5.7. Bildung einer Sub-Kohorte bezüglich des Split-Hand-Syndroms

Bei denjenigen Patienten, bei denen zu Beginn Messungen in beiden Handmuskeln durchgeführt werden konnten, wurden diese Daten bezüglich des Split-Hand-Syndroms geprüft. Dabei wurde analog zur bereits erwähnten Prozedur verfahren. Einen detaillierten Überblick über den Ablauf hinsichtlich des Split-Hand-Syndroms liefert ebenfalls Abbildung 6.



## 5.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie die Erstellung von Grafiken erfolgten über die Software IBM SPSS Statistics 23.0® sowie über MicrosoftExcel®. Dabei wurden sämtliche Datensets anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Tests auf lineare Korrelation wurden für nicht normalverteilte Daten anhand des Spearman-Tests, für normalverteilte Daten anhand des Pearson-Tests durchgeführt. Mit dem Kruskal-Wallis-Tests sowie dem  $\chi^2$ -Test wurden einzelne Gruppen auf ihre Vergleichbarkeit bezüglich der demografischen Merkmale Alter und Geschlecht getestet. Um zu prüfen, ob sich zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich der Mittelwerte eines Merkmales (bspw. Anzahl motorischer Einheiten) voneinander unterscheiden, wurden für normalverteilte Daten der t-Test für unabhängige Stichproben und für nicht normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der t-Test für verbundene Stichproben sowie der Wilcoxon-Test wurden für normal- bzw. nicht normalverteilte Daten zur Auswertung der Verlaufsmessungen genutzt.

Das Signifikanzniveau für die gesamte statistische Auswertung wurde bei  $\alpha = 0,05$  festgelegt. In den Abbildungen wurden folgende Markierungen mit ihren entsprechenden Bedeutungen verwendet: \* ( $\alpha \leq 0,05$ ), \*\* ( $\alpha \leq 0,01$ ), \*\*\* ( $\alpha \leq 0,001$ ).

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Demografische und klinische Parameter

MSCAN-Messungen wurden bei 39 ALS-Patienten sowie 19 gesunden Kontrollen durchgeführt und in beiden Gruppen gut toleriert.

Tabelle 1: Demografische und klinische Parameter zum Zeitpunkt der ersten Messung (M0). Angegeben sind MW und SD.

|                                      | ALS-Patienten (n = 39)     |                          |                           |                          | Gesunde Kontrollen (n = 19) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                      | gesamt                     | Phase 1 (n = 10)         | Phase 2 (n = 25)          | Phase 3 (n = 4)          |                             |
| <b>Alter</b>                         | 58,0<br>(± 10,9)           | 58,1<br>(± 10,0)         | 58,2<br>(± 11,8)          | 56,5<br>(± 4,1)          | 58,5<br>(± 13,6)            |
| <b>Geschlecht (n)</b>                | 24 männlich<br>15 weiblich | 6 männlich<br>4 weiblich | 16 männlich<br>9 weiblich | 2 männlich<br>2 weiblich | 10 männlich<br>9 weiblich   |
| <b>Onset-Typ (n)</b>                 |                            |                          |                           |                          |                             |
| bulbär                               | 13                         | 3                        | 10                        | 0                        |                             |
| zervikal                             | 12                         | 5                        | 5                         | 2                        |                             |
| lumbal                               | 14                         | 2                        | 10                        | 2                        |                             |
| <b>Krankheitsdauer (in Monaten)</b>  | 25,1<br>(± 17,0)           | 12,3<br>(± 9,3)          | 29,2<br>(± 17,6)          | 31,0<br>(± 12,9)         |                             |
| <b>ALSFRS-R</b>                      | 34,0<br>(± 7,6)            | 40,1<br>(± 6,9)          | 33,8<br>(± 4,7)           | 19,8<br>(± 3,5)          |                             |
| <b>ALSFRS-R Bulbärer sub-score</b>   | 9,3<br>(± 3,0)             | 9,9<br>(± 3,3)           | 9,6<br>(± 2,7)            | 6,3<br>(± 3,7)           |                             |
| <b>ALSFRS-R Zervikaler sub-score</b> | 7,6<br>(± 3,1)             | 9,1<br>(± 1,9)           | 7,8<br>(± 2,7)            | 2,5<br>(± 3,0)           |                             |
| <b>ALSFRS-R Lumbaler sub-score</b>   | 6,9<br>(± 3,5)             | 10,0<br>(± 2,3)          | 6,4<br>(± 3,0)            | 2,0<br>(± 1,4)           |                             |
| <b>Progressionsrate</b>              | 0,7<br>(± 0,6)             | 0,8<br>(± 0,9)           | 0,6<br>(± 0,4)            | 1,0<br>(± 0,4)           |                             |
| <b>D50</b>                           | 38,5<br>(± 21,7)           | 33,5<br>(± 19,1)         | 42,4<br>(± 22,9)          | 27,4<br>(± 9,9)          |                             |
| <b>rD50</b>                          | 0,3<br>(± 0,1)             | 0,2<br>(± 0,1)           | 0,3<br>(± 0,1)            | 0,6<br>(± 0,0)           |                             |

Tabelle 1 fasst die demografischen sowie klinischen Parameter zum Zeitpunkt der ersten Messung zusammen.

Anhand des D50-Progressionsmodells befanden sich zum Zeitpunkt der ersten Messung (=M0) 10 Patienten in Phase 1, 25 Patienten in Phase 2 sowie 4 Patienten in Phase 3 der Erkrankung. Zudem wurden die Patienten bezüglich der Krankheitsprogression in schnell ( $D50 < 20$  Monate,  $n = 6$ ), mittel ( $D50$  20 bis 40 Monate,  $n = 20$ ) sowie langsam ( $D50 > 40$  Monate,  $n = 13$ ) eingeteilt. Hinsichtlich der Verteilung des Alters bestanden sowohl zwischen Patienten und Kontrollen ( $\chi^2 = 0,020$ ,  $p = 0,888$ ), als auch zwischen den Krankheitsphasen ( $\chi^2 = 0,620$ ,  $p = 0,734$ ) keine signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für die Verteilung der Geschlechter zwischen Patienten und Kontrollen ( $\chi^2 = 0,518$ ,  $p = 0,578$ ) sowie zwischen den Krankheitsphasen ( $\chi^2 = 0,299$ ,  $p = 0,861$ ).

## 6.2. Erste Messung (M0)

CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten korrelierten in beiden Gruppen in allen drei Muskeln (Abb. 7). Dabei zeigte der ADM in der Gruppe der Kontrollen die schwächste Korrelation, der TA in beiden Gruppen die stärkste Korrelation.

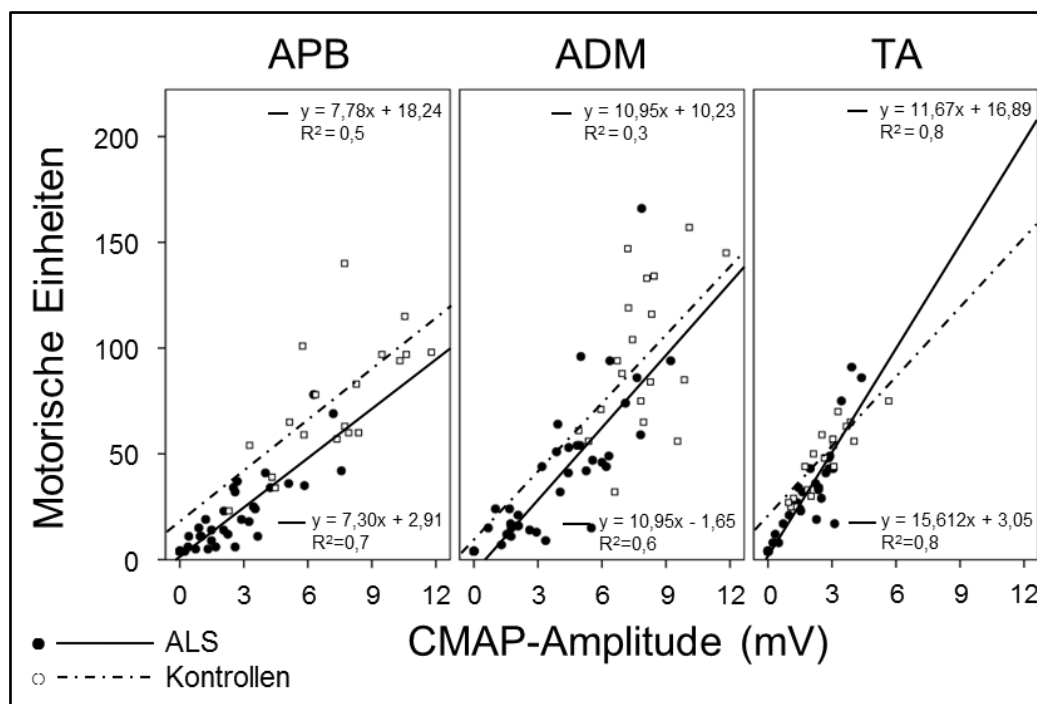


Abbildung 7: Korrelation zwischen CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten in allen drei Muskeln.

Die Messwerte ergaben bei ALS-Patienten in jedem der drei Muskeln signifikant geringere Werte hinsichtlich CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die absoluten Werte sowie die Signifikanzwerte.

Tabelle 2: Absolute Werte für CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten sowie MRC zum Zeitpunkt der ersten Messung (M0). Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median. ALS-Patienten: APB n = 31, ADM n = 35, TA n = 25.

|            |                                     | <b>ALS-Patienten</b>  | <b>Gesunde Kontrollen (n = 19)</b> | <b>Signifikanz</b> | <b>Korrelationskoeffizient zwischen CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten</b> |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|---|
| <b>APB</b> | <b>CMAP (mV)</b>                    | 2,2<br>( $\pm$ 2,1)   | 7,2<br>( $\pm$ 2,6)                | p < 0,001          | ALS r = 0,861<br>Kontrollen r = 0,695   |
|            | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 18,9<br>( $\pm$ 17,5) | 74,6<br>( $\pm$ 29,7)              | p < 0,001          |   |
|            | <b>MRC-Wert</b>                     | 4,0<br>(3 – 5)        |                                    |                    |   |
| <b>ADM</b> | <b>CMAP (mV)</b>                    | 3,7<br>( $\pm$ 2,5)   | 7,8<br>( $\pm$ 1,7)                | p < 0,001          | ALS r = 0,802<br>Kontrollen r = 0,514   |
|            | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 39,4<br>( $\pm$ 33,8) | 95,9<br>( $\pm$ 36,1)              | p < 0,001          |   |
|            | <b>MRC-Wert</b>                     | 4,0<br>(2 – 5)        |                                    |                    |   |
| <b>TA</b>  | <b>CMAP (mV)</b>                    | 1,4<br>( $\pm$ 1,3)   | 2,6<br>( $\pm$ 1,2)                | p = 0,001          | ALS r = 0,911<br>Kontrollen r = 0,887   |
|            | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 24,3<br>( $\pm$ 22,9) | 47,4<br>( $\pm$ 16,2)              | p < 0,001          |   |
|            | <b>MRC-Wert</b>                     | 5,0<br>(3 – 5)        |                                    |                    |   |

### 6.3. Erste Verlaufsmessung (M1)

Bei 20 von 39 Patienten wurden nach 5 bis 7 Monaten Verlaufsmessungen durchgeführt. Hierbei wurden nur diejenigen Muskeln untersucht, bei denen zum Zeitpunkt der ersten Messung ein CMAP aufgezeichnet werden konnte. Während dieser Zeit fiel der Mittelwert des ALSFRS-R-Wertes um 4,6 ( $\pm$  5,0) Punkte, was einem Verlust von 13% entspricht. Hinsichtlich CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten konnten in keinem der untersuchten Muskeln signifikante Unterschiede im Vergleich zur ersten Messung (M0) beobachtet werden. Diese zeigten sich jedoch auf Ebene der MRC-Werte in der analytischen Sub-Kohorte des APB (p = 0,014), in beiden Sub-Kohorten des ADM (jeweils p = 0,046) sowie in der

( $p = 0,007$  bzw.  $p = 0,034$ ), in beiden Sub-Kohorten des ADM ( $p = 0,046$  bzw.  $p = 0,038$ ) sowie in der analytischen Sub-Kohorte des TA ( $p = 0,034$ ) beobachtet werden. Absolute Werte, die mittlere prozentuale Veränderung zwischen M0 und M2 sowie die Signifikanzwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Absolute Werte von CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten, deren prozentuale Veränderung zwischen M0 und M2 sowie die Signifikanzwerte bei ALS-Patienten. Die Zahlen in rot beziehen sich auf diejenigen Patienten, deren Anzahl an motorischen Einheiten zum Zeitpunkt M0 mindestens so groß war wie der 20%-Wert des Mittelwertes der gesunden Kontrollen. Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median.

|                        |                              | M0                                       | M2                                       | Mittlere prozentuale Veränderung zwischen M0 und M2 | Signifikanz zwischen M0 und M2 |
|------------------------|------------------------------|--|--|---|--------------------------------|
| APB<br>n = 10<br>n = 7 | CMAP (mV)                    | 3,3 ( $\pm$ 2,4)<br>4,1 ( $\pm$ 2,5)     | 2,7 ( $\pm$ 2,9)<br>3,3 ( $\pm$ 3,3)     | -32,5% ( $\pm$ 62,4)<br>-35,3% ( $\pm$ 34,2)        | $p = 0,241$<br>$p = 0,453$     |
|                        | Anzahl motorischer Einheiten | 26,1 ( $\pm$ 22,4)<br>35,0 ( $\pm$ 21,1) | 15,7 ( $\pm$ 15,0)<br>20,7 ( $\pm$ 15,6) | -37,5% ( $\pm$ 27,9)<br>-43,1% ( $\pm$ 32,0)        | $p = 0,320$<br>$p = 0,125$     |
|                        | MRC-Wert                     | 4,0 (3 – 5)<br>4,0 (3 – 5)               | 2,5 (0 – 4)<br>3,0 (0 – 4)               | -47,2% ( $\pm$ 38,0)<br>-43,6% ( $\pm$ 40,3)        | $p = 0,007$<br>$p = 0,034$     |
| ADM<br>n = 11<br>n = 7 | CMAP (mV)                    | 4,8 ( $\pm$ 2,3)<br>5,8 ( $\pm$ 2,2)     | 4,3 ( $\pm$ 3,3)<br>5,8 ( $\pm$ 3,2)     | -15,4% ( $\pm$ 41,8)<br>-3,5% ( $\pm$ 38,3)         | $p = 0,074$<br>$p = 0,453$     |
|                        | Anzahl motorischer Einheiten | 50,6 ( $\pm$ 45,9)<br>71,1 ( $\pm$ 46,6) | 42,4 ( $\pm$ 42,7)<br>61,3 ( $\pm$ 43,0) | -23,2% ( $\pm$ 45,2)<br>-15,1% ( $\pm$ 39,5)        | $p = 0,122$<br>$p = 1,000$     |
|                        | MRC-Wert                     | 4,0 (3 – 5)<br>4,0 (3 – 5)               | 3,0 (1 – 4)<br>3,0 (1 – 4)               | -27,1% ( $\pm$ 21,3)<br>-26,0% ( $\pm$ 23,1)        | $p = 0,046$<br>$p = 0,038$     |
| TA<br>n = 8<br>n = 7   | CMAP (mV)                    | 2,7 ( $\pm$ 1,2)<br>3,0 ( $\pm$ 0,9)     | 2,1 ( $\pm$ 1,5)<br>2,3 ( $\pm$ 1,5)     | -7,1% ( $\pm$ 69,1)<br>-18,6% ( $\pm$ 65,7)         | $p = 0,356$<br>$p = 0,453$     |
|                        | Anzahl motorischer Einheiten | 44,3 ( $\pm$ 30,8)<br>49,4 ( $\pm$ 29,3) | 40,5 ( $\pm$ 30,2)<br>44,4 ( $\pm$ 30,3) | +14,8% ( $\pm$ 77,1)<br>+8,0% ( $\pm$ 80,6)         | $p = 0,402$<br>$p = 0,688$     |
|                        | MRC-Wert                     | 5,0 (4 – 5)<br>5,0 (4 – 5)               | 4,0 (3 – 5)<br>4,0 (3 – 5)               | -18,8% ( $\pm$ 13,3)<br>-17,9% ( $\pm$ 14,1)        | $p = 0,180$<br>$p = 0,034$     |

## 6.5. Korrelation der Messwerte mit klinischen Parametern

Betrachtet man sämtliche Messungen aller drei Zeitpunkte, so konnten keine Korrelationen zwischen den Messergebnissen und dem ALSFRS-R-Wert, der Progressionsrate, den Werten für D50 und rD50 sowie der Krankheitsdauer beobachtet werden. Eine Ausnahme bilden hierbei die Korrelationen zwischen der CMAP-Amplitude des ADM und dem ALSFRS-R-Wert ( $p = 0,013$ ,  $r = 0,394$ ) sowie

Sub-Kohorte des TA ( $p = 0,016$ ). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die absoluten Werte, die mittlere prozentuale Veränderung sowie die Signifikanzwerte.

Tabelle 3: Absolute Werte von CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten, deren prozentuale Veränderung zwischen M0 und M1 sowie die Signifikanzwerte bei ALS-Patienten. Die Zahlen in rot beziehen sich auf diejenigen Patienten, deren Anzahl an motorischen Einheiten zum Zeitpunkt M0 mindestens so groß war wie der 20%-Wert des Mittelwertes der gesunden Kontrollen. Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median.

|  |                                     | M0   | M1   | Mittlere prozentuale Veränderung zwischen M0 und M1 | Signifikanz zwischen M0 und M1 |
|--|-------------------------------------|--|--|---|--------------------------------|
| <b>APB</b><br><b>n = 15</b><br><b>n = 10</b> | <b>CMAP (mV)</b>                    | 3,1 ( $\pm 2,1$ )<br>4,0 ( $\pm 2,1$ )     | 2,8 ( $\pm 2,5$ )<br>3,6 ( $\pm 2,6$ )     | -23,2% ( $\pm 39,0$ )<br>-14,7% ( $\pm 39,0$ )      | $p = 0,088$<br>$p = 0,344$     |
|  | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 27,5 ( $\pm 19,1$ )<br>35,7 ( $\pm 17,4$ ) | 22,1 ( $\pm 19,0$ )<br>28,1 ( $\pm 20,5$ ) | -13,8% ( $\pm 33,7$ )<br>-24,2% ( $\pm 33,7$ )      | $p = 0,289$<br>$p = 0,109$     |
|  | <b>MRC-Wert</b>                     | 4,0 (3 – 5)<br>4,0 (3 – 5)                 | 3,0 (0 – 4)<br>4,0 (3 – 4)                 | -17,6% ( $\pm 25,8$ )<br>-13,0% ( $\pm 11,4$ )      | $p = 0,521$<br>$p = 0,014$     |
| <b>ADM</b><br><b>n = 17</b><br><b>n = 10</b> | <b>CMAP (mV)</b>                    | 4,3 ( $\pm 2,3$ )<br>5,6 ( $\pm 1,8$ )     | 4,6 ( $\pm 2,3$ )<br>5,5 ( $\pm 2,8$ )     | +22,1% ( $\pm 61,6$ )<br>-5,5% ( $\pm 25,2$ )       | $p = 0,573$<br>$p = 1,000$     |
|  | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 49,4 ( $\pm 42,7$ )<br>74,1 ( $\pm 40,0$ ) | 44,8 ( $\pm 41,8$ )<br>63,3 ( $\pm 46,6$ ) | +1,1% ( $\pm 36,8$ )<br>-19,2% ( $\pm 27,3$ )       | $p = 0,649$<br>$p = 0,508$     |
|  | <b>MRC-Wert</b>                     | 4,0 (3 – 5)<br>4,0 (3 – 5)                 | 4,0 (2 – 4)<br>4,0 (2 – 4)                 | -6,1% ( $\pm 11,5$ )<br>-10,3% ( $\pm 13,7$ )       | $p = 0,046$<br>$p = 0,046$     |
| <b>TA</b><br><b>n = 13</b><br><b>n = 12</b>  | <b>CMAP (mV)</b>                    | 2,3 ( $\pm 1,2$ )<br>2,5 ( $\pm 1,1$ )     | 2,5 ( $\pm 1,0$ )<br>2,5 ( $\pm 1,0$ )     | +28,9% ( $\pm 86,6$ )<br>+6,6% ( $\pm 34,0$ )       | $p = 0,133$<br>$p = 1,000$     |
|  | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 37,8 ( $\pm 26,2$ )<br>40,3 ( $\pm 25,7$ ) | 38,8 ( $\pm 20,2$ )<br>39,7 ( $\pm 20,9$ ) | +26,7% ( $\pm 81,0$ )<br>+8,1% ( $\pm 47,4$ )       | $p = 0,080$<br>$p = 0,774$     |
|  | <b>MRC-Wert</b>                     | 5,0 (3 – 5)<br>5,0 (3 – 5)                 | 5,0 (2 – 5)<br>5,0 (2 – 5)                 | -5,8% ( $\pm 15,0$ )<br>-6,3% ( $\pm 15,5$ )        | $p = 0,016$<br>$p = 0,180$     |

#### 6.4. Zweite Verlaufsmessung (M2)

Bei zwölf Patienten wurden nach 10 bis 14 Monaten weitere Verlaufsmessungen in denjenigen Muskeln, in denen während der ersten Verlaufsmessung (M1) ein CMAP aufgezeichnet werden konnte, durchgeführt. Dabei sank der Wert des ALSFRS-R im Vergleich zur ersten Messung um 4,9 ( $\pm 4,1$ ) Punkte, was einer Abnahme von 13% entspricht. Wie nach der ersten Verlaufsmessung (M1) zeigten sich auch hierbei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten im Vergleich zur ersten Messung (M0). Diese konnten jedoch auf Ebene der MRC-Werte in beiden Sub-Kohorten des APB

die Korrelation des rD50 mit der CMAP-Amplitude ( $p = 0.021$ ,  $r = -0.368$ ) und der Anzahl motorischer Einheiten ( $p = 0.026$ ,  $r = -0.356$ ). Einen Überblick über einzelne Vergleiche und Korrelationen liefert Tabelle 5.

Tabelle 5: Überblick über die Korrelation zwischen den Messergebnissen und den erhobenen klinischen Parametern. Grundlage dieser Daten sind Messungen aller drei Zeitpunkte. Die rot markierten Daten stellen signifikante Zusammenhänge dar.

|            |                         | <b>CMAP-Amplitude</b>    | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> |
|------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <b>APB</b> | <b>ALSFRS-R</b>         | $p = 0,17$ , $r = 0,23$  | $p = 0,27$ , $r = 0,13$             |
|            | <b>Progressionsrate</b> | $p = 0,73$ , $r = -0,17$ | $p = 0,37$ , $r = -0,1$             |
|            | <b>D50</b>              | $p = 0,14$ , $r = 0,28$  | $p = 0,53$ , $r = 0,14$             |
|            | <b>rD50</b>             | $p = 0,46$ , $r = -0,26$ | $p = 0,10$ , $r = -0,18$            |
|            | <b>Krankheitsdauer</b>  | $p = 0,91$ , $r = 0,02$  | $p = 0,60$ , $r = 0,09$             |
| <b>ADM</b> | <b>ALSFRS-R</b>         | $p = 0,01$ , $r = 0,39$  | $p = 0,06$ , $r = 0,30$             |
|            | <b>Progressionsrate</b> | $p = 0,39$ , $r = -0,14$ | $p = 0,81$ , $r = -0,04$            |
|            | <b>D50</b>              | $p = 0,66$ , $r = 0,07$  | $p = 0,87$ , $r = -0,03$            |
|            | <b>rD50</b>             | $p = 0,02$ , $r = -0,37$ | $p = 0,03$ , $r = -0,36$            |
|            | <b>Krankheitsdauer</b>  | $p = 0,57$ , $r = 0,09$  | $p = 0,47$ , $r = 0,12$             |
| <b>TA</b>  | <b>ALSFRS-R</b>         | $p = 0,39$ , $r = 0,14$  | $p = 0,51$ , $r = 0,11$             |
|            | <b>Progressionsrate</b> | $p = 0,93$ , $r = -0,01$ | $p = 0,90$ , $r = -0,02$            |
|            | <b>D50</b>              | $p = 0,80$ , $r = -0,04$ | $p = 0,68$ , $r = -0,07$            |
|            | <b>rD50</b>             | $p = 0,20$ , $r = -0,21$ | $p = 0,32$ , $r = -0,16$            |
|            | <b>Krankheitsdauer</b>  | $p = 0,19$ , $r = -0,22$ | $p = 0,32$ , $r = -0,16$            |

Abbildung 8 zeigt, dass ALS-Patienten in allen drei Muskeln unabhängig von ihrer Krankheitsphase signifikant weniger motorische Einheiten haben als die gesunden Kontrollen. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich bereits in Phase 1. Zusätzlich konnten zwischen den Patienten in einzelnen Krankheitsphasen keine signifikanten Unterschiede bezüglich CMAP und motorischen Einheiten beobachtet werden. Dies trifft auch auf einen Vergleich zwischen Patienten mit bulbärem sowie spinalem Krankheitsbeginn zu.

Betrachtet man die Messungen aller drei Zeitpunkte, zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen rD50 und der CMAP-Amplitude ( $p = 0,02$ ,  $r = -0,37$ ) sowie der Anzahl motorischer Einheiten ( $p = 0,03$ ,  $r = -0,36$ ) für den ADM. Für den APB sowie den TA konnten keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden.

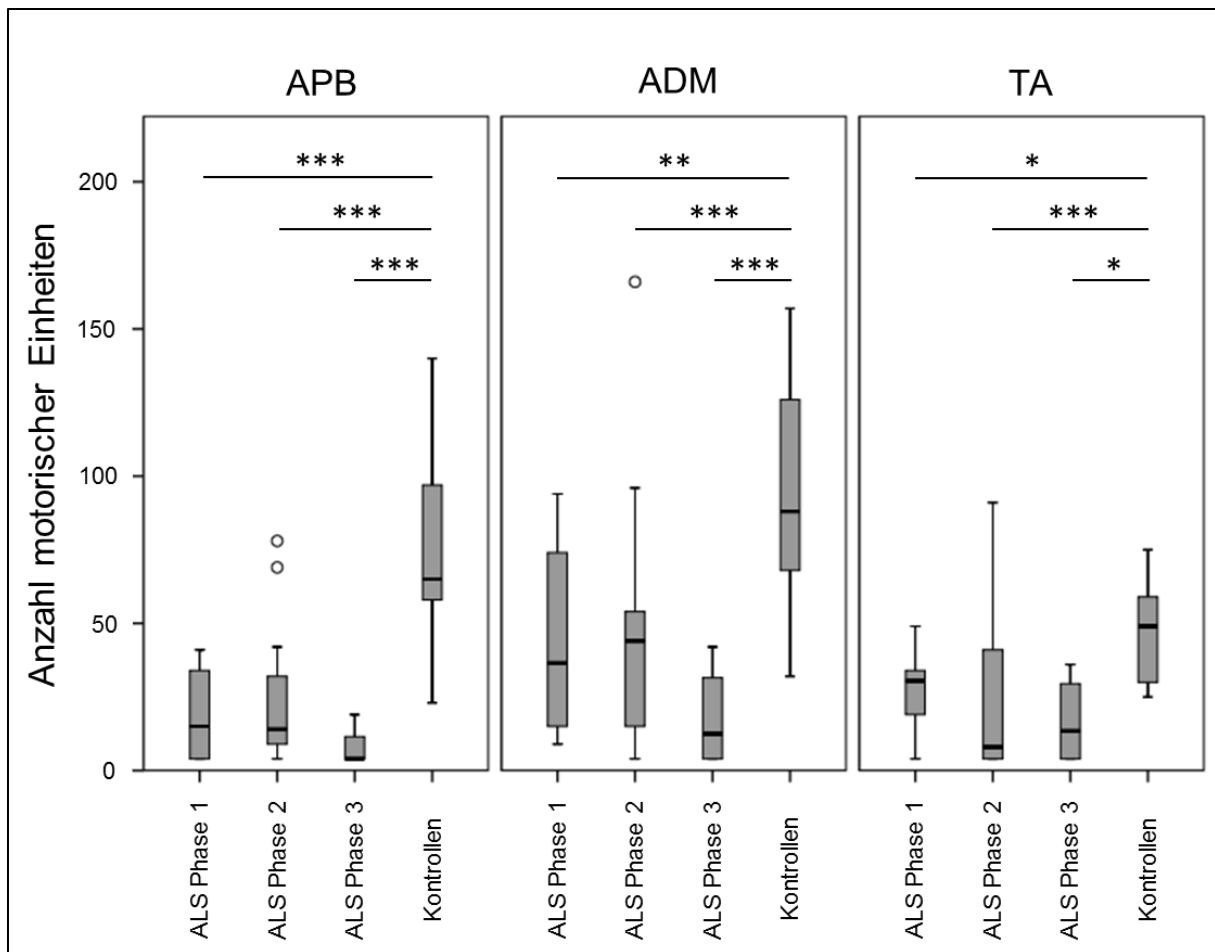


Abbildung 8: Vergleich zwischen der Anzahl motorischer Einheiten von ALS-Patienten in einzelnen Krankheitsphasen mit gesunden Kontrollen.

## 6.6. Split-Hand-Syndrom

Bei denjenigen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der ersten Messung Daten in beiden Handmuskeln erhoben werden konnten, wurden diese auf das Vorliegen eines Split-Hand-Syndroms geprüft und mit den Daten der gesunden Kontrollen verglichen.

## 6.7. Erste Messung (M0) Split-Hand-Syndrom

Bezüglich der Verteilung des Alters ( $\chi^2 = 0,27$ ,  $p = 0,603$ ) sowie des Geschlechtes ( $\chi^2 = 0,36$ ,  $p = 0,547$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen.



In der Gruppe der ALS-Patienten waren sowohl die CMAP-Amplitude, als auch die Anzahl motorischer Einheiten in APB und ADM im Vergleich zu den gesunden Kontrollen geringer (Abb. 9).

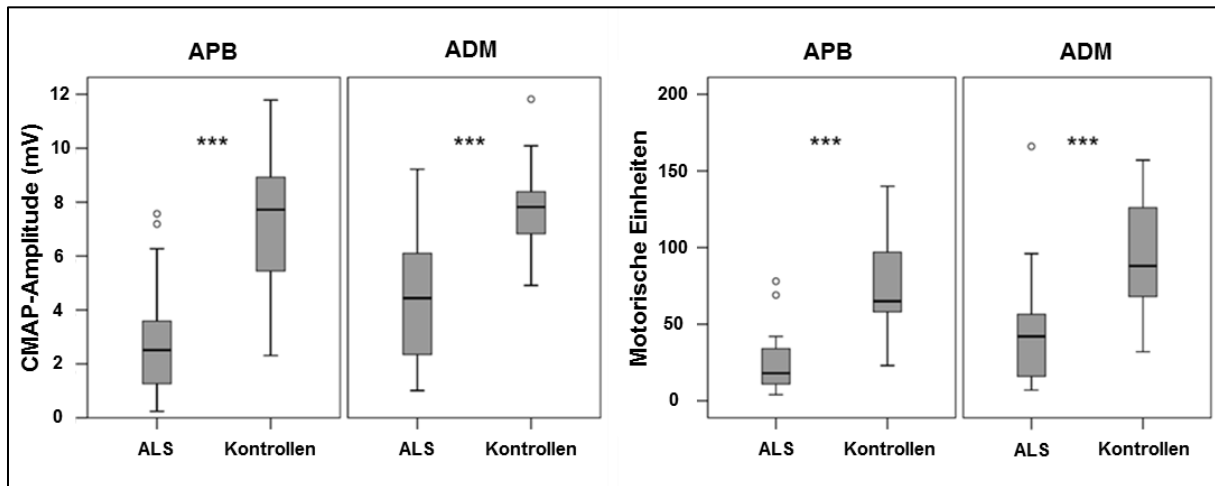


Abbildung 9: CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten von APB und ADM in ALS-Patienten und gesunden Kontrollen.

Folglich fiel auch das APB/ADM-Verhältnis von CMAP-Amplitude ( $p = 0,019$ ) und Anzahl motorischer Einheiten ( $p = 0,009$ ) bei ALS-Patienten geringer aus. Ein Überblick hierüber ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Mittelwerte der CMAP-Amplitude, der Anzahl motorischer Einheiten sowie deren APB/ADM-Verhältnis zum Zeitpunkt der ersten Messung. Angegeben sind MW und SD.

|                                  |                                    | ALS-Patienten<br>(n = 31) | Gesunde<br>Kontrollen<br>(n = 19) | Signifikanz |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------|
| APB                              | CMAP (mV)                          | 2,8 ( $\pm$ 2,0)          | 7,2 ( $\pm$ 2,6)                  | $p < 0,001$ |
|                                  | Anzahl<br>motorischer<br>Einheiten | 22,6 ( $\pm$ 18,0)        | 74,6 ( $\pm$ 29,7)                | $p < 0,001$ |
| ADM                              | CMAP (mV)                          | 4,4 ( $\pm$ 2,3)          | 7,8 ( $\pm$ 1,7)                  | $p < 0,001$ |
|                                  | Anzahl<br>motorischer<br>Einheiten | 45,7 ( $\pm$ 34,8)        | 95,9 ( $\pm$ 36,1)                | $p < 0,001$ |
| CMAP-APB/ADM-<br>Verhältnis      |                                    | 0,7 ( $\pm$ 0,4)          | 1,0 ( $\pm$ 0,5)                  | $p = 0,019$ |
| Einheiten-APB/ADM-<br>Verhältnis |                                    | 0,6 ( $\pm$ 0,3)          | 1,0 ( $\pm$ 0,7)                  | $p = 0,009$ |

## 6.8. Verlaufsmessungen (M1 und M2) Split-Hand-Syndrom

Von 15 Patienten, bei denen eine erste Verlaufsmessung durchgeführt wurde, konnte bei einem keine CMAP-Amplitude des APB aufgezeichnet und folglich keine Messung durchgeführt werden. Bei der zweiten Verlaufsmessung traf dies auf drei von 10 Patienten zu.

Die Tabellen 7 und 8 liefern einen Überblick über die absoluten Werte sowie prozentualen Veränderungen von CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten sowie weiterer klinischer Parameter.

Tabelle 7: Vergleich der klinischen Werte von ALS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten (M0) und zweiten Messung (M1). Angegeben sind MW und SD.

|                                     |                                     | M0               | M1               | Mittlere prozentuale Veränderung zwischen M0 und M1 | Signifikanz |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|---|-------------|
| <b>ALSFRS-R</b>                     |                                     | 36,3<br>(± 5,8)  | 32,0<br>(± 6,7)  | -11,6%<br>(± 13,7)                                  | p = 0,008   |
| <b>ALSFRS-R zervikaler Subscore</b> |                                     | 8,0<br>(± 2,2)   | 6,1<br>(± 2,5)   | -20,4%<br>(± 28,6)                                  | p = 0,011   |
| <b>APB</b>                          | <b>CMAP-Amplitude (mV)</b>          | 3,1<br>(± 2,1)   | 2,8<br>(± 2,4)   | -23,2%<br>(± 37,7)                                  | p = 0,247   |
|                                     | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 26,1<br>(± 19,2) | 20,9<br>(± 18,9) | -15,1%<br>(± 32,9)                                  | p = 0,052   |
| <b>ADM</b>                          | <b>CMAP-Amplitude (mV)</b>          | 4,8<br>(± 2,0)   | 4,8<br>(± 2,3)   | 3,5%<br>(± 31,6)                                    | p = 0,958   |
|                                     | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 54,0<br>(± 42,0) | 48,2<br>(± 42,1) | -2,7%<br>(± 36,3)                                   | p = 0,205   |
| <b>CMAP-APB/ADM-Verhältnis</b>      |                                     | 0,7<br>(± 0,3)   | 0,5<br>(± 0,3)   | -25,9%<br>(± 33,3)                                  | p = 0,023   |
| <b>Einheiten-APB/ADM-Verhältnis</b> |                                     | 0,6<br>(± 0,3)   | 0,5<br>(± 0,3)   | -0,5%<br>(± 55,7)                                   | p = 0,253   |

Tabelle 8: Vergleich der klinischen Werte von ALS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten (M0) und dritten Messung (M2). Angegeben sind MW und SD.

|                                     |                                     | M0               | M2             | Mittlere prozentuale Veränderung zwischen M0 und M2 | Signifikanz |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------|---|-------------|
| <b>ALSFRS-R</b>                     |                                     | 38,2<br>(± 5,3)  | 33,0 (± 5,0)   | -13,1%<br>(± 11,5)                                  | p = 0,004   |
| <b>ALSFRS-R zervikaler Subscore</b> |                                     | 8,1<br>(± 2,3)   | 6,6<br>(± 2,2) | -15,3%<br>(± 25,6)                                  | p = 0,038   |
| <b>APB</b>                          | <b>CMAP-Amplitude (mV)</b>          | 3,3<br>(± 2,3)   | 2,5<br>(± 2,8) | -44,6%<br>(± 44,5)                                  | p = 0,104   |
|                                     | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 26,1<br>(± 21,3) | 15,7 (± 14,3)  | -37,5%<br>(± 26,5)                                  | p = 0,024   |
| <b>ADM</b>                          | <b>CMAP-Amplitude (mV)</b>          | 5,1<br>(± 2,1)   | 4,7<br>(± 3,1) | -14,8%<br>(± 35,2)                                  | p = 0,504   |
|                                     | <b>Anzahl motorischer Einheiten</b> | 54,2<br>(± 44,4) | 44,4 (± 42,2)  | -30,2%<br>(± 38,8)                                  | p = 0,085   |
| <b>CMAP-APB/ADM-Verhältnis</b>      |                                     | 0,6<br>(± 0,3)   | 0,4<br>(± 0,3) | -41,2%<br>(± 42,2)                                  | p = 0,031   |
| <b>Einheiten-APB/ADM-Verhältnis</b> |                                     | 0,6<br>(± 0,4)   | 0,5<br>(± 0,4) | -4,3%<br>(± 90,3)                                   | p = 0,440   |

## **7. Diskussion**

### **7.1. Studienlage**

Der Nutzen diverser MUNE-Methoden sowie der MUNIX-Variante für Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung konnte bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden (Ahn et al. 2010, Boekestein et al. 2012, Gooch et al. 2014, Neuwirth et al. 2015b, Neuwirth et al. 2017, Shefner et al. 2011). Letztlich haben all diese Methoden gewisse Limitierungen. Dabei wären die Abhängigkeit von der aktuellen CMAP-Amplitude, ein gewisses Maß an Subjektivität oder die lange Dauer bis zum Erhalt eines Ergebnisses zu nennen (Jacobsen et al. 2018, Gooch et al. 2014). MSCAN wurde entwickelt, um zahlreiche dieser Limitierungen zu überwinden (Bostock 2016). Jacobsen et al. konnten zeigen, dass MSCAN schnell zu lernen und rasch durchzuführen ist, eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist und die Messungen schnell zu analysieren sind (Jacobsen et al. 2017b). Zudem wurde MSCAN bereits in einer Studie hinsichtlich seiner Eignung zur Verlaufsbeobachtung getestet, allerdings beschränkten sich die Messungen auf den APB (Jacobsen et al. 2017a).

Nachdem bereits Studien veröffentlicht wurden, welche die Einsetzbarkeit von MSCAN bei ALS-Patienten validiert haben, ist dies die erste Arbeit, welche prüft, ob sich MSCAN zur Verlaufsbeobachtung der ALS sowie zur Detektion des Split-Hand-Syndrom eignet (Jacobsen et al. 2017b).

### **7.2. Vergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen**

Anhand der ursprünglichen Kohorten von 39 ALS-Patienten sowie 19 gesunden Kontrollen konnte gezeigt werden, dass MSCAN in allen drei Muskeln eine signifikante Korrelation zwischen der CMAP-Amplitude und der Anzahl der motorischen Einheiten aufwies. Entsprechende Werte für das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  lagen je nach Muskel zwischen 0,3 und 0,8 in der Kohorte der gesunden Kontrollen sowie zwischen 0,6 und 0,8 bei den ALS-Patienten. In beiden Kohorten war die Korrelation im TA (ALS:  $R^2 = 0,8$ , Kontrollen:  $R^2 = 0,8$ ) am stärksten und im ADM (ALS:  $R^2 = 0,6$ , Kontrollen:  $R^2 = 0,3$ ) am schwächsten. Für vergleichbare Methoden wie MUNIX oder MUNE konnten Jacobsen et al. für diesen Zusammenhang stärkere

Korrelationen zeigen, was jedoch nicht überrascht, da MSCAN im Vergleich zu den anderen Methoden zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten nicht nur das CMAP, sondern auch die Variabilität der Erregungsschwelle einzelner motorischer Einheiten berücksichtigt (Jacobsen et al. 2017c, Bostock 2016). Abbildung 7 (s. S. 35) lässt den Eindruck entstehen, dass bei ALS-Patienten die Streuung der Anzahl motorischer Einheiten auf einem hohen CMAP-Level größer war als auf einem niedrigeren. Dies kann mit dem Phänomen der kollateralen Reinnervation erklärt werden: die Amplitude des CMAP nimmt erst dann ab, wenn der Verlust motorischer Einheiten einen gewissen Grenzwert überschreitet. Unterhalb dieses Grenzwertes, also bei minimaler bis moderater Degeneration der Motoneurone, kann das CMAP durch die Kapazitäten der Reinnervation - u.a. bestehend aus dem Aussprossen von Axonkollateralen - stabil auf hohem Level gehalten werden (Carleton und Brown 1979). In der vorliegenden Studie war es in allen drei Muskeln möglich, ALS-Patienten von gesunden Kontrollen sowohl auf der Ebene des CMAP ( $p < 0,001$  in APB und ADM;  $p = 0,001$  in TA), als auch auf der Ebene der Anzahl motorischer Einheiten zu unterscheiden ( $p < 0,001$  in allen drei Muskeln). Gemessen an diesen Ergebnissen lässt sich also feststellen, dass MSCAN der alleinigen CMAP-Messung im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen ebenbürtig ist. Jacobsen et al. konnten zudem zeigen, dass MSCAN der Multipoint-Stimulation-Methode (MPS-MUNE) und MUNIX in diesem Punkt überlegen ist (Jacobsen et al. 2017b).

### **7.3. Vergleich der Messergebnisse mit klinischen Parametern**

Sowohl zwischen CMAP-Amplitude als auch der Anzahl motorischer Einheiten einerseits und klinischen Parametern wie dem ALSFRS-R-Wert und dessen Progressionsrate sowie der Krankheitsdauer andererseits gab es zum Zeitpunkt der ersten Messung keine statistisch signifikante Korrelation. Eine Ausnahme stellte hier der Vergleich zwischen der CMAP-Amplitude des ADM und dem ALSFRS-R-Wert dar ( $p = 0,013$ ). Der ALSFRS-R-Wert repräsentiert die globale Funktionalität eines ALS-Patienten (Cedarbaum et al. 1999). Er setzt sich aus Fragen zur Funktionalität folgender Körperregionen zusammen: bulbär, zervikal, lumbal und Atmung. MSCAN bildet Funktionalität jedoch eher fokal ab. Daher scheint es logisch, dass der ALSFRS-R-Wert und seine Progressionsrate nicht mit der durch MSCAN ermittelten Anzahl an motorischen Einheiten korrelierten. Eine aktuelle Studie ( $n = 25$ ) konnte

eine signifikante Korrelation zwischen der mittels MSCAN ermittelten Anzahl motorischer Einheiten im APB sowie dem ALSFRS-R-Wert zeigen (Jacobsen et al. 2018). Allerdings unterschied man die Patienten nicht nach Befall der bulbären, zervikalen, thorakalen und lumbalen Region, was mit unterschiedlicher Affektion des APB einhergeht. Da für MUNE-Methoden in dieser Studie diesbezüglich keine Korrelation gezeigt werden konnte, gehen die Autoren davon aus, dass MSCAN eine verlässliche Methode zur Objektivierung des Muskelzustandes bei ALS-Patienten darstellen könnte.

Die fehlende Korrelation zwischen der Krankheitsdauer in Monaten und den Messergebnissen deutet darauf hin, dass die Krankheitsdauer allein nicht den Zustand einzelner Muskeln diktiert. Vielmehr ist es das Ausmaß der Aggressivität der Erkrankung, welches das Fortschreiten der Atrophie bestimmt. Daher sollte der Betrachtung des individuellen Krankheitsverlaufs beim Umgang mit ALS-Patienten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

#### **7.4. MSCAN-Ergebnisse unter Einbeziehung des D50-Progressionsmodells**

Das D50-Progressionsmodell erlaubt eine Einteilung der Patienten in Krankheitsphasen entsprechend ihres D50-Wertes und ermöglicht somit die Einordnung der MSCAN-Ergebnisse sowie weiterer Untersuchungen in den individuellen Krankheitsverlauf.

Überraschenderweise war die Anzahl an motorischen Einheiten bei Patienten in späteren Phasen nicht – wie man erwarten würde – automatisch signifikant geringer als bei Patienten in früheren Phasen. Hier sollte bei der Betrachtung jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass nur wenige Patienten in Phase 3 und keine Patienten in Phase 4 gemessen werden konnten. Verglichen mit gesunden Kontrollen war jedoch bei allen Patienten, die sich zum Zeitpunkt der ersten Messung in Phase 1 befanden, die Anzahl an motorischen Einheiten in allen drei Muskeln signifikant geringer (APB  $p < 0,001$ ; ADM  $p < 0,01$ ; TA  $p < 0,05$ ). Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass bei ALS-Patienten in betroffenen Muskeln bereits in sehr frühen Krankheitsstadien die Anzahl an motorischen Einheiten deutlich geringer ist, diese im Verlauf der Erkrankung jedoch nicht signifikant abnimmt. Gerade im

Vergleich mit anderen klinischen Parametern wie dem ALSFRS-R-Wert scheint MSCAN vor allem zu Beginn der Erkrankung pathologische Veränderungen besser abbilden zu können. Dieser Sachverhalt scheint sich mit Verlauf der Erkrankung umzukehren, wenn signifikante Veränderungen in der Anzahl motorischer Einheiten ausbleiben. Daher scheint MSCAN mehr für die Diagnose als für die Verlaufsbeobachtung relevant zu sein. Es bietet sich an, diese Frage in einer größeren multizentrischen Studie zu beantworten, um eine deutlich größere Kohorte mit entsprechend validen Ergebnissen generieren zu können. Im Allgemeinen scheint MSCAN sehr gut für größere multizentrische Studien geeignet, da es eine höhere Interrater-Reliabilität aufweist als MUNIX und MUNE und zudem wenig von der Patientenkooperation sowie den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig ist (Jacobsen et al. 2017c). Die Ergebnisse werfen aber auch die Frage auf, ob MSCAN wie die MUNIX- und die statistische MUNE-Methode in der Lage ist, einen Verlust an motorischen Einheiten noch vor Symptombeginn zu detektieren (Neuwirth et al. 2017, Aggarwal und Nicholson 2002). Dass es diese präsymptomatischen elektrophysiologischen Veränderungen gibt, wurde bereits beschrieben (de Carvalho und Swash 2013, Swash und Ingram 1988). So sollen beim erstmaligen Auftreten von Schwäche und Atrophie in einem Muskel bereits 30 Prozent der Vorderhornzellen degeneriert sein (Wohlfart 1958).

Interessanterweise zeigte sich unter allen Messungen eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem rD50-Wert und der CMAP-Amplitude ( $p < 0,02$ ) sowie der Anzahl motorischer Einheiten ( $p < 0,03$ ) im ADM. Dies impliziert, dass das Ausmaß des Verlustes motorischer Einheiten in diesem Muskel zunimmt, je mehr ein ALS-Patient in seinem individuellen Krankheitsverlauf fortgeschritten ist. Warum dies nicht in den beiden anderen Muskeln beobachtet werden konnte, bleibt unklar. Zum einen könnte dies auf die unterschiedliche Anzahl an Messungen je Muskel und Zeitpunkt zurückzuführen sein. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung das Ausmaß der Atrophie in APB und TA zu weit fortgeschritten war, um im Verlauf entscheidende Veränderungen aufdecken zu können. Im Kontext mit dem fehlenden Zusammenhang zwischen Messergebnissen und absoluter Krankheitsdauer bestätigt die rD50-Korrelation im ADM, dass für die Beurteilung mit klinischen Daten der individuelle Krankheitsverlauf eine entscheidende Rolle spielt.

Die fehlende Korrelation zwischen CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten in allen drei Muskeln und dem D50-Wert zeigt, dass Patienten mit aggressiverem Fortschreiten der Erkrankung nicht automatisch atrophie Muskeln besitzen. Vor dem Hintergrund, dass Patienten ursprünglich unabhängig von ihrer Krankheitsdauer in die Studie eingeschlossen wurden, scheint dies jedoch nachvollziehbar. So wurde stets auf der anfänglich weniger betroffenen Seite gemessen. Bei Patienten, bei denen Messungen kurz nach Ausbruch der Krankheit durchgeführt wurden, war es möglich, dass diese Seite von der Atrophie noch gar nicht betroffen war, unabhängig davon wie schnell die Erkrankung verläuft. Andererseits könnte bei Patienten mit langsamem Verlauf das Ausmaß der Atrophie auf der ursprünglich weniger betroffenen Seite zum Zeitpunkt der ersten Messung bei entsprechender Krankheitsdauer schon ein erhebliches Ausmaß erreicht haben.

### **7.5. Ergebnisse der Verlaufsmessungen**

Wie bereits erwähnt, wurde bei 20 Patienten nach 5-7 Monaten eine erste Verlaufsmessung, sowie bei 12 Patienten nach 10-14 Monaten eine zweite Verlaufsmessung durchgeführt. Dass nicht alle der ursprünglichen 39 Patienten im Verlauf beobachtet werden konnten, lag zunächst an der im Allgemeinen raschen Progredienz der Erkrankung, sodass einige Patienten starben, bevor sie ein zweites Mal gemessen werden konnten. Darüber hinaus haben Patienten weitere Messungen aus unterschiedlichen Gründen (bspw. Zeitdruck) abgelehnt beziehungsweise kamen diese aus logistischen Gründen nicht zustande. Vergleicht man die entsprechenden Kohorten und Messzeitpunkte, so zeigen diese Ergebnisse, dass sich sowohl CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten nicht signifikant über die Zeit ändern. Dennoch gab es (nicht-signifikante) Veränderungen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Nach 5-7 Monaten sank in der APB-Sub-Kohorte sowie der analytischen Sub-Kohorte (Patienten, deren Anzahl an motorischen Einheiten in einem Muskel mindestens 20 Prozent des Mittelwertes der gesunden Kontrollen in diesem Muskel betrug) sowohl der Wert der CMAP-Amplitude als auch die Anzahl der motorischen Einheiten. Auf Ebene des ADM konnte eine Reduktion beider Werte nur für die analytische Sub-Kohorte beobachtet werden. In beiden analytischen Sub-Kohorten war das Ausmaß des prozentualen Verlustes der motorischen Einheiten größer als jenes der CMAP-Amplitude (APB: 24% bzw. 15%, ADM: 19% bzw. 6%). Dies kann mit dem Kompensationsmechanismus der kollateralen Reinnervation



erklärt werden: durch das Aussprossen noch aktiver Axone auf bereits nicht mehr innervierte Muskelfasern entstehen größere motorische Einheiten und der Wert des CMAP bleibt zunächst stabil (Carleton und Brown 1979, Wohlfart 1958). Erst wenn mehr als etwa 50 Prozent der Vorderhornzellen untergegangen sind, versagen die Kompensationsmechanismen und auch die CMAP-Amplitude sinkt entscheidend (Hansen und Ballantyne 1978). Jedoch stiegen die Werte für CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten sowohl in Sub-Kohorte als auch analytischer Sub-Kohorte des TA prozentual an. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte beachtet werden, dass die Korrelation zwischen CMAP und Anzahl motorischer Einheiten im TA am stärksten war. Selbstkritisch sollte aber auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass im Rahmen der ersten Messung nicht immer die Stelle der höchsten CMAP-Amplitude detektiert werden konnte. Zumindest könnte es beim Zustandekommen dieses Ergebnisses eine Rolle gespielt haben.

Bei der zweiten Verlaufsmessung nach 10-14 Monaten war im Vergleich zur ersten Messung in beiden Handmuskeln der prozentuale Verlust an motorischen Einheiten zum Teil deutlich größer als jener der CMAP-Amplitude. Dies gilt sowohl für die Sub-Kohorten (APB: 38% bzw. 33%, ADM: 23% bzw. 15%), als auch für die analytischen Sub-Kohorten (APB: 43% bzw. 35%, ADM: 15% bzw. 4%). Betrachtet man die Veränderungen der analytischen Sub-Kohorten, fällt auf, dass der prozentuale Verlust an motorischen Einheiten im APB fast dreimal so groß war wie im ADM (43% vs. 15%). Diese Beobachtung führte letztlich auch dazu, die erhobenen Daten hinsichtlich des Split-Hand-Syndroms auszuwerten (Wilbourn 2000). In einer vergleichbaren Arbeit konnte für den APB ein durch MSCAN ermittelter Verlust motorischer Einheiten von 10% (n = 23) nach vier Monaten und von 29% (n = 16) nach acht Monaten gezeigt werden (Jacobsen et al. 2018). Dabei war die mit der Multipunktstimulations- und MUNIX-Methode ermittelte Abnahme motorischer Einheiten im achtmonatigen Zeitraum signifikant geringer als die mit MSCAN ermittelten Werte. Die CMAP-Amplitude sank in der vorliegenden Arbeit um 7 Prozent in der Sub-Kohorte und um 19 Prozent in der analytischen Sub-Kohorte des TA. Die Anzahl motorischer Einheiten stieg jedoch im prozentualen Mittel um 15 (Sub-Kohorte) beziehungsweise 8 Prozent (analytische Sub-Kohorte). Dieses Ergebnis widerspricht dem kollateralen Kompensationsmechanismus. Sollten aber zunächst große Einheiten degenerieren, die einen entsprechend großen Beitrag zum

CMAP leisten, kann der prozentuale Verlust des CMAP denjenigen der motorischen Einheiten überragen.

## **7.6. Split-Hand-Syndrom**

Die Theorie des Split-Hand-Syndroms besagt, dass die Thenarmuskulatur substantiell schwerer von Atrophie und Schwäche betroffen ist als die Muskulatur des Hypothenars (Wilbourn 2000). Das Auftreten des Split-Hand-Syndroms bei ALS konnte bereits durch verschiedene MUNE-Methoden sowie MUNIX gezeigt werden (Kim et al. 2016, Kuwabara et al. 1999, Neuwirth et al. 2015a, Neuwirth et al. 2017). Einige dieser Methoden beziehen sich dabei auf den Split-Hand-Index, zu dessen Berechnung das CMAP des Musculus interosseus dorsalis I (engl. first dorsal interosseus muscle – FDI) benötigt wird (Menon et al. 2013). Da in der vorliegenden Arbeit dieser Muskel jedoch nicht gemessen wurde, konnte der Split-Hand-Index nicht berechnet werden.

Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv, sodass vor den einzelnen Messungen nicht explizit darauf geachtet wurde, ob das (optische) Ausmaß der Atrophie der Thenarmuskulatur größer als jenes der Hypothenarmuskulatur war.

Auch für diese Kohorte konnte gezeigt werden, dass sowohl CMAP-Amplitude als auch die Anzahl an motorischen Einheiten in beiden Muskeln bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant geringer waren.

Um einschätzen zu können, ob die Thenarmuskulatur der ALS-Patienten wesentlich mehr betroffen ist, wurden die Daten beider Muskeln ins Verhältnis zueinander gesetzt und das APB/ADM-Verhältnis gebildet – sowohl für die CMAP-Amplitude als auch für die motorischen Einheiten. Zum Zeitpunkt der ersten Messung waren beide Verhältnisse bei ALS-Patienten signifikant geringer als bei gesunden Kontrollen. Dies unterstützt die These, dass bei ALS-Patienten die Handmuskulatur dissoziiert betroffen ist, wobei die Degeneration auf der Seite des Thenars stärker ausgeprägt ist. Zudem lässt sich feststellen, dass MSCAN dazu geeignet ist, dieses Phänomen zu detektieren. Zum Zeitpunkt der ersten Messung war das APB/ADM-Verhältnis auf der Seite der motorischen Einheiten geringer als auf der Seite der CMAP-Amplitude. Eine Erklärung kann auch hier die kollaterale Reinnervation liefern, indem die Kompensation auch im ADM noch ausreichend groß genug war, um die CMAP-Amplitude im Vergleich zur Anzahl der motorischen Einheiten weniger abfallen zu

lassen (Carleton und Brown 1979). Da allerdings auch das CMAP-APB/ADM-Verhältnis der ALS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung signifikant geringer war als jenes der gesunden Kontrollen, lässt sich vermuten, dass die Degeneration der Motoneurone bereits ausreichend fortgeschritten war, um beide Gruppen auch anhand des CMAP-Verhältnisses unterscheiden zu können.

Nach der ersten Verlaufsmessung bei 15 Patienten nach 5-7 Monaten zeigte sich im APB eine größere Veränderung als im ADM sowohl was CMAP (-23% bzw. +4%), als auch motorische Einheiten (-15% bzw. -3%) angeht. Die Kompensationsmechanismen in Form der kollateralen Reinnervation waren im ADM also noch ausgeprägt genug, um das CMAP auf einem stabilen Niveau zu halten. Folglich sank das APB/ADM-Verhältnis für CMAP und motorische Einheiten um 26% beziehungsweise 1%. Nach der bei 10 Patienten durchgeführten zweiten Verlaufsmessung verstärken sich diese Unterschiede: sank im Vergleich zur ersten Messung die Anzahl der motorischen Einheiten im APB um 38%, waren es im ADM lediglich 30%. Auf Ebene des CMAP steht nach der zweiten Verlaufsmessung ein Verlust im APB von 45% einem Verlust von 15% im ADM gegenüber. Nach 10-14 Monaten waren also die Kompensationsmechanismen auch im ADM nicht mehr ausreichend, um einen CMAP-Verlust zu verhindern. In dieser Zeit sank das CMAP-APB/ADM-Verhältnis um 41%, wohingegen auf Ebene der motorischen Einheiten ein Absinken um 4% zu verzeichnen war. Mit den Ergebnissen der ersten Messung konnte gezeigt werden, dass die Thenarmuskulatur in größerem Maße von Atrophie betroffen ist als die Hypothenarmuskulatur. Die weitere Abnahme der APB/ADM-Verhältnisse in den Verlaufsmessungen zeigt nun, dass das Ausmaß der dissoziierten Degeneration an Vorderhornzellen weiter zunimmt. Sämtliche Prozentangaben dieses Abschnitts stellen den jeweiligen Mittelwert der individuellen prozentualen Veränderung dar und beziehen sich auf die Daten der entsprechenden Sub-Kohorte zum Zeitpunkt der ersten Messung.

An anderen Studien orientierend, welche sich dem Split-Hand-Syndrom gewidmet haben, scheint ein CMAP-APB/ADM-Verhältnis kleiner als 0,6 als objektivierbarer Wert auf ein Split-Hand-Syndrom hinzuweisen. Dies traf in der ursprünglichen Kohorte auf 58% der ALS Patienten (18 von 31), sowie auf 26% der gesunden Probanden (5 von 19) zu (Kuwabara et al. 2008). Da bislang noch keine Arbeiten bezüglich des Einsatzes von MSCAN zur Diagnostik des Split-Hand-Syndroms vorliegen, verbleibt lediglich der Vergleich zu anderen Methoden mit anderen

theoretischen Ansätzen. Zwar erhielten Kuwabara et al. mittels des „manual graded stimulation“- sowie des statistischen MUNE-Verfahrens für ALS-Patienten und Kontrollen höhere Werte für die Anzahl an motorischen Einheiten in beiden Muskeln als dies in der vorliegenden Arbeit mit MSCAN möglich war. Jedoch konnten auch sie bei ALS-Patienten signifikant geringere Werte für das APB/ADM-Verhältnis auf Ebene der CMAP-Amplitude und der motorischen Einheiten finden (Kuwabara et al. 1999).

Den mit MSCAN ermittelbaren Werten liegt eine Pathogenese auf cerebraler sowie spinaler Ebene zugrunde. Verluste des CMAP sowie der motorischen Einheiten deuten auf eine Dominanz spinaler Mechanismen hin (Kuwabara et al. 1999, Kuwabara et al. 2008, Wilbourn 2000). Zudem scheint der stärkere Schwund der Thenarmuskulatur ein physiologisches Phänomen des Alterns zu sein (Voermans et al. 2006). Ein weiterer Ansatz zur Erklärung eines peripheren Ursprungs besteht in der Tatsache, dass die Muskeln der radialen Hand häufiger als jene der ulnaren Hand zum Einsatz kommen, insbesondere bei komplexen Präzisionsgriffen wie dem so genannten Zangengriff. Damit geht einher, dass die Thenarmuskulatur erhöhtem oxidativem Stress ausgesetzt ist (Voermans et al. 2006). Andere Studien deuten darauf hin, dass Veränderungen in der axonalen Erregbarkeit zu einer erhöhten Vulnerabilität der die Thenarmuskulatur versorgenden Axone führen: reduzierte Kaliumströme sowie eine erhöhte Leitfähigkeit von Natrium-Kanälen lösen Symptome wie Krämpfe und Faszikulationen aus und führen letztlich zum neuronalen Zelltod (Bae et al. 2009, Vucic und Kiernan 2006a, Kanai et al. 2006).

Jedoch gibt es auch Hinweise für einen kortikalen Ursprung des Split-Hand-Syndroms. So zeigten Affen nach einer bilateralen Pyramidotomie eine Beeinträchtigung komplexer Handbewegungen wie dem Zangengriff (Lawrence und Kuypers 1968). Weitere Studien zeigen zudem, dass der Untergang der unteren Motoneurone das Ergebnis einer kortikalen Hyperexzitabilität ist, deren Effekte antegrad weitergeleitet wurden (Vucic und Kiernan 2006b, Eisen et al. 1992). Da wie bereits erwähnt die Thenarmuskulatur unabdingbar für Präzisionsgriffe ist, nimmt sie einerseits ein entsprechend größeres kortikales Gebiet ein als die Hypothenarmuskulatur. Andererseits konnte gezeigt werden, dass bei ALS-Patienten die kortikomotoneuronale Versorgung insbesondere der Thenarmuskulatur reduziert ist, was die These eines kortikalen Ursprungs des Split-Hand-Syndroms stützt.

Sowohl kortikale, als auch spinale Mechanismen scheinen also bei der Entwicklung des Split-Hand-Syndroms beteiligt zu sein, wobei es Hinweise gibt, dass die zentralen Mechanismen dominieren (Weber et al. 2000).

### **7.7. MSCAN heute und morgen**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Veränderungen der mit MSCAN ermittelten Werte darstellen. Dies deutet darauf hin, dass der Nutzen von MSCAN zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs beschränkt ist.

Es ist jedoch erstaunlich, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits zu Krankheitsbeginn ein signifikanter Verlust an motorischen Einheiten in betroffenen Muskeln zu verzeichnen ist. Dieser Fakt bringt MSCAN als möglichen diagnostischen Marker ins Spiel. Dadurch kommt aber auch die Frage auf, ob MSCAN in der Lage ist, einen signifikanten Abfall der Anzahl motorischer Einheiten in präsymptomatischen Muskeln zu dokumentieren. Für andere Methoden wie beispielsweise MUNIX konnte dies bereits gezeigt werden (Neuwirth et al. 2017). Zur Beantwortung dieser Frage bietet sich der Einsatz von MSCAN in einer multizentrischen Studie zur Generierung einer größeren Kohorte an. Dies erscheint möglich, da MSCAN weitestgehend untersucher- und patientenunabhängig die Anzahl motorischer Einheiten ermittelt, wohingegen beispielsweise MUNIX lediglich einen Index-Wert liefert (Jacobsen et al. 2017b, Nandedkar et al. 2004). Die Auswirkung der Schwachstelle von MSCAN, die Artefaktanfälligkeit aufgrund von Bewegung, kann durch den Einsatz eines Vakuumkissens eingedämmt werden. Es würde sich zudem eine Untersuchung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Anzahl motorischer Einheiten und weiteren potentiellen ALS-Biomarkern anbieten. Für pNfH (Phosphorylated neurofilament heavy chain) konnte eine inverse Korrelation mit der Krankheitsdauer gezeigt werden (Ganesalingam et al. 2013). Zudem zeigten sich die Liquorspiegel von pNfH und NfL (Neurofilament light chain) bei ALS-Patienten mit langsamer Krankheitsprogression signifikant geringer (Poesen et al. 2017). Interessant ist, ob sich entsprechende Korrelationen auch mit der Anzahl motorischer Einheiten ergeben.

## 8. Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, MSCAN als Messmethode zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten bei ALS-Patienten in die Routinearbeit der neuromuskulären Ambulanz zu integrieren.

Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl motorischer Einheiten in allen drei untersuchten Muskeln bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant geringer war.

Bis auf eine Ausnahme (der Korrelation zwischen rD50 und der Anzahl motorischer Einheiten im ADM) zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der mit MSCAN ermittelten Anzahl motorischer Einheiten und klinischen Parametern. Dies ist insbesondere im Vergleich mit dem ALSFRS-R (globale Funktionalitätsskala) darauf zurückzuführen, dass MSCAN Daten zu einer eng umschriebenen Region (einem Muskel) liefert.

In Kombination mit dem D50-Progressionsmodell konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu gesunden Personen bei ALS-Patienten bereits in Phase 1 der Erkrankung die Anzahl motorischer Einheiten signifikant geringer ist. Dies bringt MSCAN einerseits als diagnostisches Hilfsmittel ins Spiel, wirft andererseits aber auch die Frage auf, ob MSCAN in der Lage ist, den Verlust an Motoneuronen in einem präsymptomatischen Stadium zu detektieren. Es bietet sich an, Letzteres in einer eigenen Studie zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass MSCAN in der Lage ist, dass für die ALS typische Split-Hand-Syndrom zu detektieren. Darüber hinaus scheint sich der dissoziierte Muskelschwund im Bereich von Thenar- und Hypothenarmuskulatur im Verlauf der Erkrankung zu verstärken.

MSCAN erwies sich als schnelle und einfach durchzuführende Methode zur Bestimmung der Anzahl motorischer Einheiten und scheint somit geeignet für den Einsatz im klinischen Alltag. Durch einen vom Untersucher weitestgehend unabhängigen Messablauf scheint die Methode auch für den Einsatz in multizentrischen Studien geeignet zu sein. Dabei könnten in größeren Kohorten Fragen nach der Einsetzbarkeit in weiteren Muskeln, für die Detektion eines präsymptomatischen Neuronenverlustes (s.o.) oder bei anderen Krankheitsbildern aufgegriffen werden.

## 9. Literaturverzeichnis

- Aggarwal A, Nicholson G. 2002. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73 (2):199-201.
- Ahn SW, Kim SH, Kim JE, Kim SM, Kim SH, Park KS, Sung JJ, Lee KW, Hong YH. 2010. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle Nerve*, 42 (5):808-813.
- Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Kuwabara S. 2009. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle Nerve*, 39 (3):350-354.
- Benny R, Shetty K. 2012. The split hand sign. *Ann Indian Acad Neurol*, 15 (3):175-176.
- Bergmans J. 1970. *The Physiology of Single Human Nerve Fibres*. Vander, Belgium, University of Louvain, 1970.:
- Bischoff C, Klingelhofer J, Conrad B. 1990. [Extensive, continuous fasciculations of the lower leg as an isolated symptom--a clinical and electromyography follow-up]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58 (6):237-240.
- Bischoff CSM, WJ. 2011. *Das EMG-Buch - EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort*.214.
- Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR. 1993. Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol*, 34 (4):622-625.
- Boeckstein WA, Schelhaas HJ, van Putten MJ, Stegeman DF, Zwartz MJ, van Dijk JP. 2012. Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clin Neurophysiol*, 123 (8):1644-1649.
- Bostock H. 2015. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle Nerve*.
- Bostock H. 2016. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle Nerve*, 53 (6):889-896.
- Bostock H, Cikurel K, Burke D. 1998. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve*, 21 (2):137-158.
- Brooks BR. 1994. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical

- limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*, 124 Suppl:96-107.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1 (5):293-299.
- Brown WF, Strong MJ, Snow R. 1988. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle Nerve*, 11 (5):423-432.
- Camu W, Khoris J, Moulard B, Salachas F, Briolotti V, Rouleau GA, Meininger V. 1999. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. French ALS Research Group. *J Neurol Sci*, 165 Suppl 1:S21-26.
- Carleton SA, Brown WF. 1979. Changes in motor unit populations in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42 (1):42-51.
- Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. 1999. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*, 169 (1-2):13-21.
- Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, Holloway SM, Warlow CP. 1993. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol*, 240 (6):339-346.
- Daube JR. 1995. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clin Neurophysiol*, 12 (6):585-594.
- de Carvalho M, Swash M. 2013. Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84 (9):963-968.
- Eisen A, Kuwabara S. 2012. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 (4):399-403.
- Eisen A, Kim S, Pant B. 1992. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle Nerve*, 15 (2):219-224.
- Gallai V, Hockaday JM, Hughes JT, Lane DJ, Oppenheimer DR, Rushworth G. 1981. Ponto-bulbar palsy with deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome). *J Neurol Sci*, 50 (2):259-275.
- Ganesalingam J, An J, Bowser R, Andersen PM, Shaw CE. 2013. pNfH is a promising biomarker for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14 (2):146-149.
- Gastl R, Ludolph AC. 2007. [Amyotrophic lateral sclerosis]. *Nervenarzt*, 78 (12):1449-1457; quiz 1458-1449.



- Gooch CL, Doherty TJ, Chan KM, Bromberg MB, Lewis RA, Stashuk DW, Berger MJ, Andary MT, Daube JR. 2014. Motor unit number estimation: a technology and literature review. *Muscle Nerve*, 50 (6):884-893.
- Grosskreutz J, Lin C, Mogyoros I, Burke D. 1999. Changes in excitability indices of cutaneous afferents produced by ischaemia in human subjects. *J Physiol*, 518 (Pt 1):301-314.
- Group TWGobotEM-AS. 2017. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 16 (7):505-512.
- Hansen S, Ballantyne JP. 1978. A quantitative electrophysiological study of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41 (9):773-783.
- Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. 1995. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*, 118 ( Pt 3):707-719.
- Hubers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J. 2016. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol*, 263 (2):390-395.
- Huppelsberg JW, K. 2013. *Kurzlehrbuch Physiologie*.236.
- Huynh W, Kiernan MC. 2015. Peripheral nerve axonal excitability studies: expanding the neurophysiologist's armamentarium. *Cerebellum Ataxias*, 2:4.
- Jacobsen AB, Bostock H, Tankisi H. 2017a. O24 A novel method to follow disease progression in ALS: MScanFit MUNE. *Clinical Neurophysiology*, 128 (9):e187.
- Jacobsen AB, Bostock H, Fuglsang-Frederiksen A, Duez L, Beniczky S, Moller AT, Blicher JU, Tankisi H. 2017b. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clin Neurophysiol*, 128 (7):1380-1388.
- Jacobsen AB, Bostock H, Fuglsang-Frederiksen A, Duez L, Beniczky S, Moller AT, Blicher JU, Tankisi H. 2017c. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clin Neurophysiol*.
- Jacobsen AB, Kristensen RS, Witt A, Kristensen AG, Duez L, Beniczky S, Fuglsang-Frederiksen A, Tankisi H. 2018. The utility of motor unit number estimation methods versus quantitative motor unit potential analysis in diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, 129 (3):646-653.
- Kadrie HA, Yates SK, Milnerbrown HS, Brown WF. 1976. Multiple Point Electrical-Stimulation of Ulnar and Median Nerves. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 39 (10):973-985.

- Maathuis EM, Drenthen J, van Doorn PA, Visser GH, Blok JH. 2013. The CMAP scan as a tool to monitor disease progression in ALS and PMA. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14 (3):217-223.
- Masuhr KM, F.; Neumann, M. 2013. *Duale Reihe Neurologie*.134.
- McComas AJ, Fawcett PR, Campbell MJ, Sica RE. 1971. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 34 (2):121-131.
- McGuire V, Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, van Belle G. 1996. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology*, 47 (2):571-573.
- Menon P, Kiernan MC, Yiannikas C, Stroud J, Vucic S. 2013. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 124 (2):410-416.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD001447.
- Mills KR. 2011. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (5):549-551.
- Murray JE, Jankelowitz SK. 2011. A comparison of the excitability of motor axons innervating the APB and ADM muscles. *Clin Neurophysiol*, 122 (11):2290-2293.
- Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, Stalberg EV. 2004. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng*, 51 (12):2209-2211.
- Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. 2015a. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. 2015b. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86 (11):1172-1179.
- Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, de Carvalho M, Nandedkar S, Stalberg E, Weber M. 2017. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 128 (3):495-500.
- Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, Mukai E, Elias L, Holden D, Norris H. 1993. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci*, 118 (1):48-55.

- Piemonte, Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral S. 2001. Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology*, 56 (2):239-244.
- Poesen K, De Schaepdryver M, Stubendorff B, Gille B, Muckova P, Wendler S, Prell T, Ringer TM, Rhode H, Stevens O, Claeys KG, Couwelier G, D'Hondt A, Lamaire N, Tilkin P, Van Reijen D, Gourmaud S, Fedtke N, Heiling B, Rumpel M, Rodiger A, Gunkel A, Witte OW, Paquet C, Vandenberghe R, Grosskreutz J, Van Damme P. 2017. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*, 88 (24):2302-2309.
- Preux PM, Druet-Cabanac M, Couratier P, Debrock C, Truong T, Marcharia W, Vallat JM, Dumas M, Boutros-Toni F. 2000. Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *J Clin Epidemiol*, 53 (10):1025-1029.
- Raymond SA. 1979. Effects of nerve impulses on threshold of frog sciatic nerve fibres. *J Physiol*, 290 (2):273-303.
- Shaw PJ. 2005. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (8):1046-1057.
- Shefner JM. 2001. Motor unit number estimation in human neurological diseases and animal models. *Clin Neurophysiol*, 112 (6):955-964.
- Shefner JM, Watson ML, Simionescu L, Caress JB, Burns TM, Maragakis NJ, Benatar M, David WS, Sharma KR, Rutkove SB. 2011. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology*, 77 (3):235-241.
- Strong MJ, Brown WF, Hudson AJ, Snow R. 1988. Motor unit estimates in the biceps-brachialis in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 11 (5):415-422.
- Swash M, Ingram D. 1988. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (2):165-168.
- Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. 2004. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 5 (4):208-212.
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. 1999. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology*, 52 (3):504-509.
- Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. 2003. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 (7):995-997.

- Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Ogawara K, Nakata M, Sawai S, Hattori T, Bostock H. 2006. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. *Brain*, 129 (Pt 4):953-962.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. 2011. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377 (9769):942-955.
- Kim DG, Hong YH, Shin JY, Park KH, Sohn SY, Lee KW, Park KS, Sung JJ. 2016. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: A motor unit number index study. *Muscle Nerve*, 53 (6):885-888.
- Kimura F, Shinoda K, Fujiwara S, Fujimura C, Nakajima H, Furutama D, Sugino M, Hanafusa T. 2003. [The changes of clinical characteristics in 100 Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients between 1980 and 2000]. *Rinsho Shinkeigaku*, 43 (7):385-391.
- Krishnan AV, Lin CS, Kiernan MC. 2005. Excitability differences in lower-limb motor axons during and after ischemia. *Muscle Nerve*, 31 (2):205-213.
- Kukowski B. 2001. Klinische Elektromyographie - Kompendium der neurophysiologischen Diagnostik von Nerv- und Muskelerkrankungen. 157-160.
- Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. 1999. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle Nerve*, 22 (7):870-873.
- Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, Shimizu T, Hirashima F, Inaba A, Misawa S, Hatanaka Y, Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodagnosis Study G. 2008. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve*, 37 (4):426-430.
- Lawrence DG, Kuypers HG. 1968. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, 91 (1):1-14.
- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, Swingler RJ, Beghi E, Eurals. 2008. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (1):6-11.
- Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L, Registry S. 2005. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (8):1094-1098.
- Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Bottger IG, Feinendegen L. 1992. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand*, 85 (2):81-89.

- Voermans NC, Schelhaas HJ, Munneke M, Zwarts MJ. 2006. Dissociated small hand muscle atrophy in aging: the 'senile hand' is a split hand. *Eur J Neurol*, 13 (12):1381-1384.
- Vucic S, Kiernan MC. 2006a. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 117 (7):1458-1466.
- Vucic S, Kiernan MC. 2006b. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain*, 129 (Pt 9):2436-2446.
- Vucic S, Kiernan MC. 2010. Upregulation of persistent sodium conductances in familial ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (2):222-227.
- Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC. 2006. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. *Muscle Nerve*, 33 (4):477-486.
- Weber M, Eisen A, Stewart H, Hirota N. 2000. The split hand in ALS has a cortical basis. *J Neurol Sci*, 180 (1-2):66-70.
- Wijesekera LC, Leigh PN. 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*, 4:3.
- Wilbourn AJ. 2000. The "split hand syndrome". *Muscle Nerve*, 23 (1):138.
- Wohlfart G. 1958. Collateral regeneration in partially denervated muscles. *Neurology*, 8 (3):175-180.
- Worms PM. 2001. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci*, 191 (1-2):3-9.

## 10. Anhang

### Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: ALSFRS-R-Werte aufgetragen gegenüber der Krankheitsdauer in Monaten für drei Beispielpatienten mit langsamer (grün), mittlerer (blau) und schneller (rot) Progression.....   | 19 |
| Abbildung 2: Kategorisierung des ALS-Krankheitsverlaufes sowie Darstellung der Funktionalitätsabnahme anhand erhobener ALSFRS-R-Werte. Die ALSFRS-R-Werte sind gegenüber der relativen Krankheitsdauer (rD50) aufgetragen. Die farbliche Darstellung der Beispielpatienten ist analog zu Abbildung 1. ....  | 19 |
| Abbildung 3: Exemplarische Darstellung eines Messaufbaus am APB. 1 Vakuumkissen, 2 Stimulations- und Aufzeichnungseinheit, 3 Stimulationselektrode, 4 Erdung, 5 Referenzelektrode, 6 aktive Elektrode. ....   | 25 |
| Abbildung 4: Darstellung einzelner Stationen eines Messdurchlaufes mit Generierung eines Aktionspotentials bei mittlerer Stimulusintensität (oben links), Anpassen der Grundlinie (unten links), schrittweiser Steigerung der Stimulusintensität (oben rechts). Die Abbildung unten rechts zeigt das Ende eines Messdurchganges nach Durchlaufen der einzelnen Phasen.....  | 27 |
| Abbildung 5: Darstellung der Messung eines gesunden Probanden (links) mit 63 motorischen Einheiten sowie eines ALS-Patienten (rechts) mit 8 motorischen Einheiten. Abgebildet sind die Werte der einzelnen Summenaktionspotentiale in Bezug zur Stimulusintensität unmittelbar nach Ende der Messung (schwarze Punkte jeweils links) sowie nach dem Analyseprozess (violette Punkte jeweils rechts). Jeweils oben rechts sind die Größen sowie Erregungsbereiche der einzelnen motorischen Einheiten dargestellt..... | 29 |
| Abbildung 6: Überblick über den zeitlichen Ablauf der Messungen sowie die Größe der einzelnen Kohorten und Sub-Kohorten.....  | 32 |
| Abbildung 7: Korrelation zwischen CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten in allen drei Muskeln. ....   | 35 |
| Abbildung 8: Vergleich zwischen der Anzahl motorischer Einheiten von ALS-Patienten in einzelnen Krankheitsphasen mit gesunden Kontrollen. ....  | 40 |
| Abbildung 9: CMAP-Amplitude und Anzahl motorischer Einheiten von APB und ADM in ALS-Patienten und gesunden Kontrollen. ....   | 41 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Demografische und klinische Parameter zum Zeitpunkt der ersten Messung (M0). Angegeben sind MW und SD.....  | 34 |
| Tabelle 2: Absolute Werte für CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten sowie MRC zum Zeitpunkt der ersten Messung (M0). Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median. ALS-Patienten: APB n = 31, ADM n = 35, TA n = 25. ....  | 36 |
| Tabelle 3: Absolute Werte von CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten, deren prozentuale Veränderung zwischen M0 und M1 sowie die Signifikanzwerte bei ALS-Patienten. Die Zahlen in rot beziehen sich auf diejenigen Patienten, deren Anzahl an motorischen Einheiten zum Zeitpunkt M0 mindestens so groß war wie der 20%-Wert des Mittelwertes der gesunden Kontrollen. Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median..... | 37 |
| Tabelle 4: Absolute Werte von CMAP-Amplitude, Anzahl motorischer Einheiten, deren prozentuale Veränderung zwischen M0 und M2 sowie die Signifikanzwerte bei ALS-Patienten. Die Zahlen in rot beziehen sich auf diejenigen Patienten, deren Anzahl an motorischen Einheiten zum Zeitpunkt M0 mindestens so groß war wie der 20%-Wert des Mittelwertes der gesunden Kontrollen. Angegeben sind MW und SD sowie für die MRC-Werte der Median..... | 38 |
| Tabelle 5: Überblick über die Korrelation zwischen den Messergebnissen und den erhobenen klinischen Parametern. Grundlage dieser Daten sind Messungen aller drei Zeitpunkte. Die rot markierten Daten stellen signifikante Zusammenhänge dar.....  | 39 |
| Tabelle 6: Mittelwerte der CMAP-Amplitude, der Anzahl motorischer Einheiten sowie deren APB/ADM-Verhältnis zum Zeitpunkt der ersten Messung. Angegeben sind MW und SD.....   | 41 |
| Tabelle 7: Vergleich der klinischen Werte von ALS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten (M0) und zweiten Messung (M1). Angegeben sind MW und SD. ....   | 42 |
| Tabelle 8: Vergleich der klinischen Werte von ALS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten (M0) und dritten Messung (M2). Angegeben sind MW und SD. ....   | 43 |

Der ALSFRS-R ist die revidierte Fassung der Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS). Diese funktionelle Rating-Scala bildet die Beeinträchtigungen im Alltag durch die ALS weitgehend linear zum Krankheitsverlauf ab (Normal: 48/48, absteigend).

|  |   |
|--|---|
| 1. Sprache   | <b>4</b> Normale Sprachproduktion<br><b>3</b> Bemerkbare Sprachveränderung<br><b>2</b> Mit Wiederholungen verständlich<br><b>1</b> Sprache mit Hilfskommunikation<br><b>0</b> Verlust verständlicher Sprache  |
| 2. Speichelfluß  | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> leicht aber definitiv vermehrter Speichel im Mund, mögl. nächtlicher Ausfluß<br><b>2</b> mäßig vermehrte Speichelproduktion; mögl. geringer Ausfluß<br><b>1</b> deutlicher Überfluß an Speichel mit einigem Ausfluß<br><b>0</b> Deutlicher Speichelausfluß; braucht andauernd Taschentuch |
| 3. Schlucken   | <b>4</b> Normale Nahrungsaufnahme<br><b>3</b> frühe Eßprobleme - gelegentlich Verschlucken<br><b>2</b> Änderung der Speisekonsistenz notwendig<br><b>1</b> Zusätzliche Nahrungsversorgung über Magensonde/PEG<br><b>0</b> ausschließliche Ernährung über Magensonde/PEG   |
| 4. Handschrift   | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> langsam und ungenau: alle Wörter lesbar<br><b>2</b> Nicht alle Wörter sind lesbar<br><b>1</b> Kann den Stift fassen, aber nicht schreiben<br><b>0</b> Kann den Stift nicht fassen   |
| 5.a. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig<br><b>2</b> Kann die meiste Nahrung langsam und ungeschickt aufnehmen; wenig Hilfe notwendig<br><b>1</b> Nahrung muß von Hilfsperson geschnitten werden, kann sie langsam aufnehmen<br><b>0</b> Muß gefüttert werden                       |
| 5.b. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> Ungeschickt, kann alle Handgriffe selbst durchführen<br><b>2</b> Braucht Hilfe mit Verschlüssen und Bändern<br><b>1</b> Kann die Hilfsperson nur minimal unterstützen<br><b>0</b> Kann in keine Weise mehr die PEG handhaben  |
| 6. Anziehen und Hygiene                                  | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> Unabhängige und vollständig selbst mit Anstrengung und verminderter Effizienz<br><b>2</b> Vereinzelt Hilfe oder Hilfsmittel notwendig<br><b>1</b> Braucht eine Hilfsperson<br><b>0</b> Vollständige Abhängigkeit  |

**Name:** \_\_\_\_\_  
**Vorname:** \_\_\_\_\_  
**geboren:** \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

US-Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Hz \_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| 7. Drehen im Bett und Arrangieren der Bettdecke | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> Langsam und ungeschickt, keine Hilfe notwendig<br><b>2</b> Kann sich nur mit großer Schwierigkeit alleine drehen und die Bettdecke legen<br><b>1</b> Kann Bewegung beginnen, die Drehung/Bettlage aber nicht alleine beenden<br><b>0</b> Hilflos |
| 8. Gehen  | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> frühe Gehschwierigkeiten<br><b>2</b> Gehen mit Hilfe<br><b>1</b> Gehunfähig, kann im Sitzen die Beine sinnvoll bewegen<br><b>0</b> Keine sinnvolle Beinbewegung mehr möglich   |
| 9. Treppensteigen                               | <b>4</b> Normal<br><b>3</b> verlangsamt<br><b>2</b> leichte Unsicherheit und Ermüdbarkeit<br><b>1</b> braucht Hilfe<br><b>0</b> Treppensteigen unmöglich   |
| 10. Atemnot                                     | <b>4</b> Keine<br><b>3</b> beim Gehen<br><b>2</b> beim Essen, Baden, Anziehen<br><b>1</b> in Ruhe, im Sitzen oder im Liegen<br><b>0</b> Erhebliche Atemnot, Beatmungshilfe erwogen   |
| 11. Orthopnoe                                   | <b>4</b> Keine<br><b>3</b> Schlafstörungen wegen Kurzatmigkeit, braucht nicht mehr als zwei Kissen<br><b>2</b> Benötigt dauerhaft mehr als zwei Kissen<br><b>1</b> Kann nur im Sitzen schlafen<br><b>0</b> Kann nicht schlafen   |
| 12. Respirator. Insuffizienz                    | <b>4</b> Keine<br><b>3</b> Intermittierend BIPAP<br><b>2</b> dauerhaft BIPAP während der Nacht<br><b>1</b> dauerhaft BIPAP Tag und Nacht<br><b>0</b> Invasive Ventilation über Intubation oder Tracheostomie   |
| <b>SUMME:</b>                                   | <b>/ 48</b>  |





## Hans-Berger-Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Otto W. Witte

Erlanger Allee 101  
07747 Jena

Tel. 03641 932 3401  
Fax 03641 932 3402

E-mail: [otto.witte@med.uni-jena.de](mailto:otto.witte@med.uni-jena.de)  
Internet: [www.neuro.uniklinikum-jena.de](http://www.neuro.uniklinikum-jena.de)

### Ambulanzen

Privatambulanz Tel. 03641 932 3401  
Allgemeine Ambulanz Tel. 03641 932 3450  
Spezialambulanzen für: Tel. 03641 932 3450  
Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin, Moto-  
neuronerkrankungen, Neurovaskuläre Erkrankungen,  
Schwindel und Gedächtnisstörungen

### Zentren

Epilepsiezentrum Tel. 03641 932 3450  
Mitteldeutsches Kopfschmerzzentrum Tel. 03641 932 3510  
Multiple Sklerose Zentrum (DMSG-zertifiziert) Tel. 03641 932 3470  
Interdisziplinäres Schlaflabor Tel. 03641 932 3448

### Stationen

Stationäre Aufnahmetermine Tel. 03641 932 3456  
Tagesklinik Tel. 03641 932 3470  
Stroke Unit Tel. 03641 932 2260  
Station 330 Tel. 03641 932 6330  
Station 340 Tel. 03641 932 6340  
Intensivstation Tel. 03641 932 2260

### Forschung

Klinische Studien Tel. 03641 932 3489  
Biomagnetisches Zentrum Tel. 03641 932 5774  
Experimentelle Neurologie Tel. 03641 932 5909

## Patienteninformation zur Studie Biomarker bei Motoneuronerkrankungen

Studienleiter: PD Dr. med. J. Grosskreutz

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir möchten Sie bitten, an der folgenden Studie teilzunehmen:

### Biomarker bei Motoneuronerkrankungen

Ihr behandelnder Arzt hat bei Ihnen eine Motoneuronerkrankung festgestellt. Motoneuronerkrankungen umfassen eine Gruppe von neurologischen Erkrankungen, die mit dem Absterben von so genannten motorischen Nervenzellen, also denjenigen Nervenzellen, welche die Muskelbewegungen steuern, einhergehen. Diese Gruppe von Erkrankungen umfasst mehrere Erkrankungen, die prinzipiell zu ähnlichen Symptomen führen. Diese Symptome sind vor allem Muskelschwäche, aber manchmal auch andere Symptome wie zum Beispiel eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses oder der Sprache.

Motoneuronerkrankungen sind selten und ihre Ursachen noch unklar. Zudem gibt es aktuell keine wirksame medikamentöse Therapie, die das Absterben der Motoneurone langfristig verhindert.

Wir möchten mit dieser Studie Motoneuronerkrankungen untersuchen und besser verstehen, um langfristig Behandlungsmethoden entwickeln zu können.

Wir möchten daher im Rahmen dieser Studie Daten, die wir im Rahmen der Routineuntersuchungen erheben, wissenschaftlich verarbeiten und, wenn Sie zustimmen, zusätzliche Materialien (beispielsweise Blutproben) sammeln und wissenschaftlich untersuchen.

### **Was bedeutet eine Teilnahme an der Studie für Sie?**

Zunächst unterscheiden sich die Untersuchungen und Befragungen nicht von denen, die Sie vielleicht bereits von Ihren früheren Besuchen bei uns kennen oder wie sie im Rahmen der normalen Routine erfolgen. Hierbei handelt es sich u.a. um Angaben zum Krankheitsverlauf und zu ihrer Person. Die Untersuchung umfasst routinemäßig eine körperliche Untersuchung, elektrophysiologische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren. Darüberhinaus werden insbesondere bei der erstmaligen Vorstellung bei uns Zusatzuntersuchungen erfolgen: Liquorpunktion (Nervenwasseruntersuchung), neuropsychologische Testung.

Wenn sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, können diese Daten in pseudonymisierter Form unter verschiedenen wissenschaftlichen Aspekten ausgewertet werden.

Darüberhinaus können Sie im Rahmen dieser Studie einer speziellen zusätzlichen Untersuchung oder aber auch der erneuten Untersuchung nach einer gewissen Zeit (in der Regel 3 - 9 Monate) zustimmen. Beispielsweise können dann alle 3 – 9 Monate spezielle Befragungen erfolgen, Blutproben oder Nervenwasser abgenommen werden.

Sie können jederzeit bestimmen, welche Untersuchung erfolgen darf und welche nicht. Der zeitliche Abstand zwischen den Untersuchungen wird mit Ihnen individuell für die jeweilige Untersuchung geplant.

### **Die einzelnen Zusatzuntersuchungen werden im Folgenden erklärt.**

#### **MRT-Untersuchungen (Kernspintomographie)**

Die Gesamtdauer der MRT-Untersuchung beträgt ca. 45 Minuten, in welcher die Körperposition möglichst wenig verändert werden darf. Die Methodik der gesamten MRT-Untersuchung wird täglich in der klinischen Routinediagnostik angewandt. Röntgenstrahlen werden nicht verabreicht, insgesamt sind Nebenwirkungen der Kernspintomographie in der Literatur nicht beschrieben, somit ist ein zusätzliches Risiko für die Patienten nicht erkennbar.

#### **Ultraschall**

Der Ultraschall erfolgt routinemäßig zur Beurteilung der Beteiligung des 2. Motoneurons. Es werden standardisiert Muskel von Kopf, Armen, Beinen und dem Rumpf untersucht. Die Ergebnisse des Muskelultraschalls sollen mit klinischen Daten und Befunden in der

Elektrophysiologie korreliert werden, um so den Stellenwert dieser diagnostischen Methode zu evaluieren.

### **Elektrophysiologie**

Bei den elektrophysiologischen Messungen handelt es sich um eine Routineuntersuchung, um die Funktion von Nerven und Muskeln zu messen.

Hierbei werden die Nerven elektrisch gereizt, so dass getestet werden kann, ob und wie schnell die Nerven leiten. Hierzu werden Elektroden auf der Haut aufgeklebt. Eine Schädigung der Nerven ist hierbei nicht möglich.

Bei der Elektromyographie (EMG) wird mit einer hauchdünnen Nadel durch die Haut in den Muskel gestochen und die Muskelaktivität in Ruhe und nach Anspannung gemessen. Eine relevante Verletzung des Muskels tritt hierbei nicht auf. Patienten mit blutverdünnenden Mitteln (ASS, Falithrom etc.) können aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr hiermit nicht untersucht werden. Bei den evozierten Potentialen werden entweder die motorischen (d.h. für die Bewegung zuständige), die sensorischen (d.h. für das Empfinden zuständige) Bereiche gereizt. Dadurch kann die Leitung entlang des Rückenmarks untersucht werden. Eine Verletzung dieser Strukturen ist nicht möglich.

### **Lumbalpunktion**

Die Lumbalpunktion wird im Sitzen oder in Seitenlage durchgeführt. In eine Einstichstelle im Lendenwirbelbereich führt der Arzt eine lange, dünne Hohlneedle unterhalb des Endes des Rückenmarks zwischen zwei Wirbelkörpern ein. Das Rückenmark kann dadurch nicht verletzt werden! Durch die Nadel entnimmt er dann wenige Milliliter Nervenflüssigkeit. Die Punktion kann mit Schmerzen z.B. beim Einstechen der Nadel einhergehen. Eine örtliche Betäubung kann vorgenommen werden, ist jedoch meist nicht notwendig.

Zu den gelegentlich auftretenden Komplikationen der Lumbalpunktion zählen:

- Verletzungen kleiner Blutgefäße, die normalerweise keiner Behandlung bedürfen. Größere Blutungen treten nur bei erhöhter Blutungsneigung auf. Hier kann eine spezielle Behandlung erforderlich sein.
- Kopfschmerzen, selten auch Übelkeit, Erbrechen oder Rückenschmerzen. Die Beschwerden treten oft erst ein bis zwei Tage nach der Punktion auf und klingen in der Regel nach einigen Tagen ab. Bei Bedarf können die Beschwerden mit Schmerzmedikamenten behandelt werden. Die Beschwerden bessern sich, wenn Sie sich hinlegen. Nur in seltenen Fällen halten die Beschwerden länger an und erfordern weitere Behandlungsmaßnahmen.
- Reizung einer Nervenwurzel mit der Punktionsnadel und dadurch kurz auftretender ischiasartiger Schmerz. Nach Korrektur der Nadel bildet sich der Schmerz in der Regel schnell zurück.
- Vereinzelt treten vorübergehende Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Tinnitus oder Ohrdruck auf.

Zu den selten auftretenden Komplikationen zählen:

- Infektionen an der Einstichstelle, die durch Salben oder Antibiotika gut behandelbar sind; vorübergehende Störungen einzelner Hirnnerven, was mit Doppelbildern einhergehen kann; Hirnhautblutungen oder Flüssigkeitsansammlungen unter der harten Hirnhaut, die meist folgenlos zurückbilden.

Zu den sehr selten auftretenden Komplikationen gehören:

- Entzündungen der Rückenmarkshäute oder Einblutungen, die extrem selten zu anhaltenden Schädigungen wie Lähmungen führen können.
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf ein eventuell verabreichtes Schmerzmittel. Meist äußern sich diese durch Juckreiz oder Hautausschlag. In extrem seltenen Fällen können Ü-

berempfindlichkeitsreaktionen zum Kreislauf-Kollaps oder Schock führen. Dann ist eine stationäre Behandlung erforderlich.

In extrem seltenen Fällen kann eine anhaltende Hörminderung oder Sehstörung auftreten. In Ausnahmefällen kann eine Störung der Atmung und des Kreislaufs unmittelbar nach der Punktion auftreten. Der Grund dafür ist in der Regel eine begünstigende Grunderkrankung, wie z.B. erhöhter Hirndruck.

### **Speicherung der Daten**

Die Ergebnisse aller Befragungen und Untersuchungen werden in einer elektronischen Datenbank in Jena eingegeben. Ihr Name, Ihre Adresse und andere Daten, die es erlauben würden, Sie als Person zu identifizieren werden nicht in der Datenbank gespeichert. Ihre Daten werden pseudonymisiert, das heißt sie werden unter einem Decknamen (Pseudonym) gespeichert. Dadurch kennt niemand Ihre Identität - außer dem Team von Ärzten und Pflegepersonal, mit dem Sie in Kontakt stehen und das Sie über die Studie informiert hat. Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen geschieht in statistischer Form und anonymisiert. Somit werden in keinem Fall persönliche Daten von Ihnen bekannt.

Bei dieser Studie zur Erforschung der Motoneuronerkrankungen entstehen für Sie keine besonderen Risiken durch neue Therapien, da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt.

### **Zusammenfassung**

Wir bitten Sie also um Ihr Einverständnis zu:

- einer gründlichen standardisierten Untersuchung und der Dokumentation der Untersuchungsergebnisse in einer zentralen elektronischen Datenbank sowie
- Die Durchführung einer Bildgebung des Kopfes als zusätzliches diagnostisches Verfahren (MRT = Magnetresonanztomographie)
- Regelmäßige Folgeuntersuchung alle 3 – 9 Monate

Zur Auswahl stehen außerdem folgende unten aufgeführte Studienkomponenten, die Ihrer ausdrücklichen Zustimmung in der Einverständniserklärung bedürfen:

- Eine Blut- und Nervenwasser-Spende (ca. 30 ml Blut/ 5-10 ml Nervenwasser) für Studien zum Auffinden Ursachen der Motoneuronerkrankungen sowie zur Entwicklung von Biomarkern, die eine genauere Verlaufsbeobachtung von zukünftigen Studien zu neuen Therapieformen ermöglichen
- Die Analyse einer Blutprobe oder Liquorprobe auf genetische Mutation.

Es ist wichtig, diese sogenannten genetischen Modifikatoren zu kennen, da Gene, die die Erkrankung beeinflussen nützliche Ansatzpunkte für neue Behandlungsformen darstellen können. Außerdem kann die Kenntnis genetischer Veränderungen sehr hilfreich sein, um Unterschiede zwischen Motoneuronerkrankungs-Patienten zu verstehen und somit die Ergebnisse von Studien besser deuten zu können. Die genetische Testung erfolgt zunächst zu rein wissenschaftliche Zwecken, d.h. sie werden über das Ergebnis nicht informiert. Für die zukünftige Familienplanung kann ein genetischer Befund jedoch von großer persönlicher Bedeutung sein. Wenn Ihre Angehörigen ausdrücklich an der Mitteilung der Ergebnisse interessiert sind, sollten Sie mit dem zuständigen Studienarzt Kontakt aufnehmen. Die Ergebnisse können Ihnen dann im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen genetischen Beratung mitgeteilt werden.

Zum anderen bitten wir Sie, Blut und Nervenwasser zu spenden, um durch wissenschaftliche Untersuchungen einfache Tests zu entwickeln, die den Ausprägungsgrad der Krankheit widerspiegeln. Diese sogenannten Biomarker werden für andere Erkrankungen schon mit gutem Erfolg eingesetzt (z. B. für Erkrankungen der

Leber, bei der Ihr behandelnder Arzt durch einen einfachen Bluttest den Zustand Ihrer Leber feststellen kann). Wir wollen herausfinden, ob es ähnliche Tests auch für Motoneuronerkrankung-Patienten geben kann und wie gut Markerveränderungen in Blut/Nervenwasser den fortschreitenden Verlauf abbilden können. Lassen sich solche Biomarker finden, kann man erwarten, dass sich die Wirksamkeit einer Behandlung mit wenigen Teilnehmern an klinischen Studien erkennen lässt. Außerdem könnten wissenschaftliche Untersuchungen am Nervenwasser möglicherweise neue Möglichkeiten zur Behandlung der Motoneuronerkrankungen hervorbringen.

### **Freiwilligkeit**

Sie nehmen freiwillig an diesem Forschungsprojekt teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Betreuung. Im Falle eines Widerrufs muss die Studienleitung außerdem dafür sorgen, dass alle ihre Daten gelöscht und die eventuell von ihnen gelagerten Biomaterialien vernichtet werden.

### **Versicherung**

Da es sich bei um keine Medikamentenstudie noch um eine Studie zur Überprüfung neuer diagnostischer Verfahren handelt, bestehen keine zusätzlichen gesundheitlichen Risiken durch eine neue Therapie oder Diagnostik.

### **Zufallsbefunde**

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Zuge der vorgesehenen Untersuchungen Zufallsbefunde ohne Bezug zur Motoneuronerkrankung erhoben werden, also zufällig durch die Untersuchungen im Rahmen der Studie krankhafte Veränderungen entdeckt werden. Dies könnten, um mögliche Beispiele zu nennen, Stoffwechsel-Veränderungen (z.B. Zuckerkrankheit) sein oder bislang nicht symptomatische, noch kleinen Hirntumore, welche durch die Kernspintomographie des Kopfes entdeckt werden könnten. Falls solche für ihre Gesundheit und weitere Therapie wichtigen Befunde erhoben werden, werden sie benachrichtigt und entsprechend zu ihrem zuständigen weiterbehandelnden Arzt überwiesen.

### **Erreichbarkeit der Prüfarzte für Fragen im Verlauf des Forschungsprojektes sowie verantwortlicher Ansprechpartner für die zentrale Sammlung der Daten und Proben:**

PD Dr. J. Grosskreutz  
Telefon 03641 9323428

### **Schweigepflicht/Datenschutz**

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser klinischen Studie betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind verpflichtet, Daten vertraulich zu behandeln.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse werden nur in anonymisierter Form in wissenschaftliche Veröffentlichungen einbezogen oder an andere wissenschaftliche Einrichtungen weitergegeben.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen nur berechnigte Personen (z.B. der Universität) Einsicht in die Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die ebenfalls geheim zu halten sind.

### **Informationen zur Datenverarbeitung, zum Datenschutz und zur Datensicherheit**

Ein wesentlicher Sicherheitsaspekt im Projekt ist die ausschließlich pseudonymisierte Verarbeitung meiner Daten.

Ihr Arzt gibt beim Erstbesuch bestimmte Daten zu Ihrer Person auf sicherem Wege in den Rechner ein. Aus diesen unveränderlichen persönlichen Daten wird ein eindeutiger Deckname („Pseudonym“) errechnet, der aus einer Folge von 2 Buchstaben und 2 Ziffern besteht.

Wichtig: Das errechnete Pseudonym entsteht auf der Basis eines so genannten Hash-Algorithmus. Bei diesem mathematischen Verfahren wird einem Ausgangswert durch ein kompliziertes Einwegverfahren ein eindeutiger Ergebniswert zugeordnet. Die mathematischen Verfahren stellen sicher, dass niemand (auch nicht der Entwickler) vom erhaltenen Wert (dem ‚Pseudonym‘) die Informationen, die zur Erstellung des Pseudonyms (z.B. Ihre eindeutigen, personenbezogenen Daten) herangezogen wurden, zurückverfolgen kann.

### **Wer kann meine Daten sehen und nutzen?**

#### **Sie selbst**

Wenn Sie dies wünschen können Sie bei Ihrem behandelnden Arzt Einsicht in alle über Sie gespeicherten Daten nehmen. Es wird empfohlen, dies gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt zu tun, damit er Ihnen medizinische Fachbegriffe erklären und Ihre eventuell auftretenden Fragen beantworten kann.

#### **Ihr behandelnder Arzt**

Die Mitarbeiter des Studienzentrums, in dem Sie in die Studie eingeschlossen wurden, sind die einzigen Personen, außer Ihnen, die Ihr Pseudonym Ihrer Person (z. B. Name, Adresse, etc.) zuordnen können.

Nach Erstellung des Pseudonyms erfolgt die Eingabe aller klinischen Informationen in die Datenbank unter Ihrem Decknamen („Pseudonym“). Ihr Studienzentrumsteam, einschließlich Ihres behandelnden Arztes, hat Einsicht in alle klinischen Daten, die unter Ihrem Pseudonym festgehalten sind.

#### **Befugte Wissenschaftler**

Wissenschaftler/Ärzte, die sich an der Erforschung der Motoneuronerkrankungen beteiligen, können einen Antrag an den wissenschaftlichen Leiter stellen, um die Befugnis zur Nutzung der Daten zu erhalten. Befugte Wissenschaftler an der Universität Jena können nur kodierte Daten einsehen.

Alle Veröffentlichungen, die über die Ergebnisse von befugter Forschung berichten, erfolgen ausschließlich in anonymisierter Form, d. h. dass nicht einmal das Pseudonym verwendet wird. Ebenfalls werden Proben (bspw. Blutproben) nur anonymisiert an andere wissenschaftliche Einrichtungen und Kooperationspartner weitergegeben.

Ort, Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin



## Hans-Berger-Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Otto W. Witte

### Einwilligungserklärung für Patienten

Erlanger Allee 101 Tel. 03641 932 3401  
07747 Jena Fax 03641 932 3402

E-mail: otto.witte@med.uni-jena.de  
Internet: www.neuro.uniklinikum-jena.de

#### **Ambulanzen**

Privatambulanz Tel. 03641 932 3401  
Allgemeine Ambulanz Tel. 03641 932 3450  
Spezialambulanzen für: Tel. 03641 932 3450  
Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin, Moto-  
neuronerkrankungen, Neurovaskuläre Erkrankungen,  
Schwindel und Gedächtnisstörungen

#### **Zentren**

Epilepsiezentrum Tel. 03641 932 3450  
Mitteldeutsches Kopfschmerzzentrum Tel. 03641 932 3510  
Multiple Sklerose Zentrum (DMSG-zertifiziert) Tel. 03641 932 3470  
Interdisziplinäres Schlaflabor Tel. 03641 932 3448

#### **Stationen**

Stationäre Aufnahmetermine Tel. 03641 932 3456  
Tagesklinik Tel. 03641 932 3470  
Stroke Unit Tel. 03641 932 2260  
Station 330 Tel. 03641 932 6330  
Station 340 Tel. 03641 932 6340  
Intensivstation Tel. 03641 932 2260

#### **Forschung**

Klinische Studien Tel. 03641 932 3489  
Biomagnetisches Zentrum Tel. 03641 932 5774  
Experimentelle Neurologie Tel. 03641 932 5909

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

### Zur Entnahme von Körpermaterialien

#### Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. .... ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Eine Kopie der Patienten- bzw. Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich willige in die zentrale Lagerung der Proben an der Universität Jena ein. Ich willige in die wissenschaftliche Weiterverarbeitung meiner Proben ein.

- ☐ Ich willige in die Entnahme von Nervenwasser ein
- ☐ Ich lehne die Entnahme von Nervenwasser ab
  
- ☐ Ich willige in die Entnahme von Blut ein
- ☐ Ich lehne die Entnahme von Blut ab

**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG**  
**Zur Entnahme von Körpermaterialien**  
**Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen**

- ☐ Ich stimme einer Verwertung meiner krankheitsbezogenen Daten und biologischen Proben im Rahmen einer Kooperation mit Partnern aus der Industrie und Wissenschaft zu.
- ☐ Eine Verwertung meiner krankheitsbezogenen Daten und biologischen Proben im Rahmen einer Kooperation mit Partnern aus der Industrie und Wissenschaft lehne ich ab.
  
- ☐ Ich willige in eine genetische Untersuchung an den bei mir entnommenen Proben ein.
- ☐ Ich lehne eine genetische Untersuchung an den bei mir entnommenen Proben ab.
  
- ☐ Ich willige in die Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems sowie den Versand und die zentrale Speicherung dieser Daten ein.
- ☐ Ich lehne die Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems sowie den Versand und die zentrale Speicherung dieser Daten ab.
  
- ☐ Ich willige in eine erweiterte neuropsychologische Testung und zentrale Speicherung der erhobenen Daten ein.
- ☐ Ich lehne eine erweiterte neuropsychologische Testung ab.
  
- ☐ Ich möchte über Zufallsbefunde mit therapeutischer Relevanz informiert werden
- ☐ Ich möchte über Zufallsbefunde mit therapeutischer Relevanz nicht informiert werden

.....  
(Vor- und Zuname des Patienten)

.....  
Ort, Datum                      (Unterschrift des Patienten)



**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG**  
**Zur Entnahme von Körpermaterialien**  
**Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen**

**INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ**

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern in einer zentralen Datenbank aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....  
(Vor- und Zuname des Patienten)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)

Ich bestätige, dass ich den/die Patient/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und mögliche Risiken der Liquor/Blutabnahme aufgeklärt habe und er/sie mit der Teilnahme einverstanden ist.

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Prüfarztes)



## Einwilligungserklärung für Patienten, die nicht unter der Differentialdiagnose Motoneuronerkrankung stehen sowie neurologisch Gesunde Kontrollpersonen

### Hans-Berger-Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Otto W. Witte

Erlanger Allee 101  
07747 Jena

Tel. 03641 932 3401  
Fax 03641 932 3402

E-mail: otto.witte@med.uni-jena.de  
Internet: www.neuro.uniklinikum-jena.de

#### Ambulanzen

Privatambulanz Tel. 03641 932 3401  
Allgemeine Ambulanz Tel. 03641 932 3450  
Spezialambulanzen für: Tel. 03641 932 3450  
Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin, Moto-  
neuronerkrankungen, Neurovaskuläre Erkrankungen,  
Schwindel und Gedächtnisstörungen

#### Zentren

Epilepsiezentrum Tel. 03641 932 3450  
Mitteldeutsches Kopfschmerzzentrum Tel. 03641 932 3510  
Multiple Sklerose Zentrum (DMSG-zertifiziert) Tel. 03641 932 3470  
Interdisziplinäres Schlaflabor Tel. 03641 932 3448

#### Stationen

Stationäre Aufnahmetermine Tel. 03641 932 3456  
Tagesklinik Tel. 03641 932 3470  
Stroke Unit Tel. 03641 932 2260  
Station 330 Tel. 03641 932 6330  
Station 340 Tel. 03641 932 6340  
Intensivstation Tel. 03641 932 2260

#### Forschung

Klinische Studien Tel. 03641 932 3489  
Biomagnetisches Zentrum Tel. 03641 932 5774  
Experimentelle Neurologie Tel. 03641 932 5909

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

### Zur Entnahme von Körpermaterialien

#### Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. .... ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Eine Kopie der Patienten- bzw. Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich willige in die zentrale Lagerung der Proben an der Universität Jena ein. Ich willige in die wissenschaftliche Weiterverarbeitung meiner Proben ein.

- ☐ Ich willige in die Entnahme von Nervenwasser ein
- ☐ Ich lehne die Entnahme von Nervenwasser ab
  
- ☐ Ich willige in die Entnahme von Blut ein
- ☐ Ich lehne die Entnahme von Blut ab

**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG**  
**Zur Entnahme von Körpermaterialien**  
**Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen**

- ☐ Ich stimme einer Verwertung meiner krankheitsbezogenen Daten und biologischen Proben im Rahmen einer Kooperation mit Partnern aus der Industrie und Wissenschaft zu.
- ☐ Eine Verwertung meiner krankheitsbezogenen Daten und biologischen Proben im Rahmen einer Kooperation mit Partnern aus der Industrie und Wissenschaft lehne ich ab.
  
- ☐ Ich willige in eine genetische Untersuchung an den bei mir entnommenen Proben ein.
- ☐ Ich lehne eine genetische Untersuchung an den bei mir entnommenen Proben ab.
  
- ☐ Ich willige in die Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems sowie den Versand und die zentrale Speicherung dieser Daten ein.
- ☐ Ich lehne die Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems sowie den Versand und die zentrale Speicherung dieser Daten ab.
  
- ☐ Ich willige in eine erweiterte neuropsychologische Testung und zentrale Speicherung der erhobenen Daten ein.
- ☐ Ich lehne eine erweiterte neuropsychologische Testung ab.
  
- ☐ Ich möchte über Zufallsbefunde mit therapeutischer Relevanz informiert werden
- ☐ Ich möchte über Zufallsbefunde mit therapeutischer Relevanz nicht informiert werden

.....  
(Vor- und Zuname des Patienten)

.....  
Ort, Datum                      (Unterschrift des Patienten)

**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG**  
**Zur Entnahme von Körpermaterialien**  
**Im Rahmen der Studie: Biomarker bei Motoneuronerkrankungen**

**INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ**

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern in einer zentralen Datenbank aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....  
(Vor- und Zuname des Patienten)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)

Ich bestätige, dass ich den/die Patient/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und mögliche Risiken der Liquor/Blutabnahme aufgeklärt habe und er/sie mit der Teilnahme einverstanden ist.

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Prüfarztes)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt PD Dr. Julian Großkreutz für die Überlassung des Themas, die gründliche Einführung in die Thematik und die technischen Geräte sowie die sachkundige Unterstützung über mehrere Jahre. Insbesondere danke ich ihm für die Möglichkeit, dass ich die Ergebnisse meiner Arbeit auf diversen Kongressen vorstellen durfte. So konnte ich auch über den Tellerrand meines eigenen Themas hinausschauen.

Dem Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) danke ich für die Förderung meiner Arbeit mit einem Promotionsstipendium.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Beatrice Stubendorff, die eine große Hilfe während der statistischen Auswertung war, und Nayana Gaur für ihre Mitarbeit und Unterstützung bei der Erstellung zweier Publikationen.

Allen Patientinnen und Patienten sowie Probandinnen und Probanden gilt ein ganz großer Dank für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie sowie ihre Geduld während der Messungen.

Danken möchte ich auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der neuromuskulären Ambulanz für die Bereitstellung der Räumlichkeiten zur Messdurchführung.

Herzlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, und meiner Frau, deren fortwährende Motivierung eine große Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit war.

Gewidmet ist diese Arbeit in dankender Erinnerung meinem Großvater, der das Interesse für die Neurologie in mir weckte.

## Lebenslauf



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. Julian Grosskreutz
- Dr. Beatrice Stubendorff
- Nayana Gaur,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 28.01.2019

Martin Hohmann